



Infections néonatales

**Bactériennes, mycosiques,
parasitaires et virales**

Yannick Aujard

Avec la collaboration de :

Sophie Alain

Valérie Biran

Stéphane Bonacorsi

Marie-Claude Bottineau

Catherine Doit

Albert Faye

Évelyne Jacqz Aigrain

François Kieffer

Patricia Mariani-Kurkdjian

Jean-François Oury

Ghislaine Sterkers



Infections néonatales

**Bactériennes, mycosiques,
parasitaires et virales**

Yannick Aujard

Avec la collaboration de

Sophie Alain

Valérie Biran

Stéphane Bonacorsi

Marie-Claude Bottineau

Catherine Doit

Albert Faye

Évelyne Jacqz Aigrain

François Kieffer

Patricia Mariani-Kurkdjian

Jean-François Oury

Ghislaine Sterkers



**ELSEVIER
MASSON**



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. +33 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2015, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

ISBN : 978-2-294-74135-7

e-ISBN : 978-2-294-74267-5

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Dédicace

Cet ouvrage est dédié à la mémoire de

Brigitte Aujard

et

Édouard Bingen

dont le rôle a été majeur dans l'évolution des concepts de prise
en charge des infections du nouveau-né.

Mise en garde

Les conduites diagnostiques et thérapeutiques sont celles des auteurs, synthèse des recommandations de la littérature et de leur expérience personnelle. Elles n'ont pas valeur de recommandation officielle d'une société savante.

Les posologies des différents traitements indiquées dans les différents chapitres et l'annexe finale sont issues, elles aussi, des recommandations des ouvrages et articles de référence et de l'expérience des auteurs. Toutefois, des erreurs et des fautes de frappe sont toujours possibles et nous renvoyons les lecteurs aux documents officiels de référence – dictionnaire Vidal® en France.

Y. Aujard pour le comité éditorial

Mise en garde

Les conduites diagnostiques et thérapeutiques sont celles des auteurs, synthèse des recommandations de la littérature et de leur expérience personnelle. Elles n'ont pas valeur de recommandation officielle d'une société savante.

Les posologies des différents traitements indiquées dans les différents chapitres et l'annexe finale sont issues, elles aussi, des recommandations des ouvrages et articles de référence et de l'expérience des auteurs. Toutefois, des erreurs et des fautes de frappe sont toujours possibles et nous renvoyons les lecteurs aux documents officiels de référence – dictionnaire Vidal® en France.

Y. Aujard pour le comité éditorial

Liste des collaborateurs

Sophie Alain : Service de bactériologie-virologie-hygiène, Centre national de référence des cytomégalo virus, UMR Inserm 1092/FR CNRS 145 GEIST, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges, France (sophie.alain@unilim.fr)

Yannick Aujard : Pôle de périnatalogie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France (yannick.aujard@rdb.aphp.fr)

Édouard Bingen † : Service de bactériologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

Valérie Biran : Service de réanimation et de pédiatrie néonatales, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France (valerie.biran@rdb.aphp.fr)

Stéphane Bonacorsi : Service de microbiologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France (stephane.bonacorsi@rdb.aphp.fr)

Marie-Claude Bottineau : Pédiatre néonatalogiste, santé publique et médecine tropicale, coordinateur du groupe de travail international de Médecins sans Frontières, département médical de MSF Suisse, 7 rue de Lausanne, 1202 Genève, Suisse (Marie-Claude.BOTTINEAU@geneva.msf.org)

Catherine Doit : Service de microbiologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France (catherine.doit@rdb.aphp.fr)

Albert Faye : Service de pédiatrie générale, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France (albert.faye@rdb.aphp.fr)

Évelyne Jacqz-Aigrain : Inserm CIC1426, service de pharmacologie pédiatrique et pharmacogénétique, hôpital Robert-Debré, université Paris VII–Diderot, 75019 Paris, France (evelyne.jacqzaigrain@rdb.aphp.fr)

François Kieffer : Service de néonatalogie, hôpital Trousseau, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75012 Paris, France (francois.kieffer@trs.aphp.fr)

Jean-François Oury : Service de gynécologie-obstétrique, pôle de périnatalité, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France (jean-francois.oury@rdb.aphp.fr)

Ghislaine Sterkers : Laboratoire d'immunologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France (ghislaine.sterkers@rdb.aphp.fr)

Conflits d'intérêts

Les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer en lien avec le présent ouvrage.

Avant-propos

L'épidémiologie et les démarches diagnostiques thérapeutiques des infections néonatales ont considérablement changé en 20 ans ; elles changeront encore. Cela a justifié la rédaction de cet ouvrage qui s'adresse autant aux internes en pédiatrie et en néonatalogie qu'aux pédiatres confirmés ainsi qu'aux sages-femmes et aux obstétriciens exerçant tant dans le secteur hospitalier comme en ville, et confrontés aux infections néonatales.

Tous les pathogènes pouvant être en cause dans les infections néonatales – bactéries, champignons, parasites et virus – sont abordés avec leurs spécificités diagnostiques et thérapeutiques.

Les infections néonatales sont un des chapitre de la périnatalogie et certains domaines – prévention prénatale et traitement des infections de la femme enceinte en particulier – relèvent plus de l'obstétricien et ont justifié un chapitre dédié.

Au rappel des classifications et des mécanismes physiopathologiques fait suite l'épidémiologie mondiale, dans les pays industriels et les pays en voie de développement. Les bases de l'immunité en période néonatale sont complétées par les connaissances récentes sur le rôle de l'immunité innée. Les démarches diagnostiques cliniques et thérapeutiques générales précèdent les descriptions des localisations des infections systémiques et focales, primitives et nosocomiales ; elles sont détaillées pour chaque pathogène.

La pharmacologie des traitements anti-infectieux, antibiotiques, antiviraux, antifongiques et antiparasitaires est détaillée dans les chapitres spécifiques et les posologies font l'objet d'une synthèse en annexe.

L'ouverture vers les pays en voie de développement, francophones ou non, est d'emblée apparue comme une nécessité de ce livre, en raison des spécificités des infections bactériennes, parasitaires et virales et des différences dans les possibilités diagnostiques et thérapeutiques.

Ce livre est le reflet de l'expérience d'équipes multidisciplinaires et que chaque co-auteur soit remercié pour sa participation.

Remerciements également au comité éditorial d'Elsevier Masson pour son aide à la réalisation de ce livre.

À Paris, juin 2015
Pr Y. Aujard

Liste des principales abréviations

Ac	Anticorps
ADN	Acide désoxuribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASP	Abdomen sans préparation
AZT	Azidothymidine
BMR	Bactérie multi-résistante
CMB	Concentration minimale bactéricide
CMi	Concentration minimale inhibitrice
CMV	Cytomégalovirus
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRP	C-réactive protéine
CVC	Cathéter veineux central
DR	Détresse respiratoire
DV	Détresse vitale
ECBU	Examen cytotabériologique des urines
E. coli	<i>Escherichia coli</i>
ECUN	Entérocolite ulcéro-nécrosante
EEG	Électroencéphalogramme
ESBL	Entérobactérie sécrétrice de β -lactamase
GB	Globules blancs
GBS	Streptocoque du groupe B
GR	Globules rouges
HIC	Hypertension intracrânienne
HSV	Herpes simplex virus
IAS	Infection associée aux soins
IFN	Interféron
IgA	Immunoglobuline A
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
IgG IV	Immunoglobulines intraveineuses
IL	Interleukine
im	Intramusculaire
IMF	Infection materno-fœtale
INS	Infection nosocomiale
IPT	Infection primitive tardive
iv	Intraveineux
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MB	Méningite bactérienne
NFS	Numération formule sanguine

OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	Polymerase chain reaction
PCT	Procalcitonine
PD	Pharmacodynamique
PEVD	Pays en voie de développement
PK	Pharmacocinétique
PL	Ponction lombaire
PV	Prélèvement vaginal
SA	Semaines d'aménorrhée
SaO₂	Saturation transcutanée en oxygène
SCoN	Staphylocoque coagulase négative
SGB	Streptocoque du groupe B
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SNC	Système nerveux central
TMF	Transmission materno-fœtale
VIH/HIV	Virus de l'immunodéficience humaine
VRS	Virus respiratoire syncytial
ZIG	Zoster-immune globulin

Classification et physiopathologie des infections néonatales

1

Neonatal infections. Classification and pathophysiology

Yannick Aujard

Pôle de périnatalogie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France
mail : yannick.aujard@rdp.aphp.fr

Résumé

Les infections néonatales (IN), qu'elles soient bactériennes, mycosiques ou virales, sont séparées en infections précoces et infections néonatales tardives (INT). Les infections précoces ou infections materno-fœtales (IMF) – diagnostiquées entre j0 et j3 ou j4 – correspondent aux « early onset diseases » des Anglo-Saxons. La colonisation initiale du nouveau-né est pré-, ou plus rarement per-natale. Les IMF sont responsables de 12 % de la mortalité périnatale, de 9 % de la mortalité néonatale précoce et de 12 % de la mortalité néonatale tardive. Les INT ou « late onset diseases » surviennent entre j4 et j28. Elles correspondent aux infections tardives primitives et aux infections nosocomiales. Les INT primitives sont, habituellement, la conséquence d'une contamination postnatale et sont le plus souvent virales pour les infections primitives et bactériennes pour les infections nosocomiales. Celles-ci apparaissent après un délai d'au moins 48 heures d'hospitalisation et de trois à cinq jours pour les infections virales. Ces définitions sont identiques dans les pays industrialisés et dans les pays en voie de développement (PEVD).

Mots clés : Infections néonatales ; Infections materno-fœtales ; Infections tardives ; Infections nosocomiales ; Physiopathologie

Abstract

Neonatal infections due to bacteria, fungi or viruses are classified in early – and late – onset sepsis. Early-onset sepsis (EOS) are considered as materno-fetal infections and are the consequence of a pre-, or less commonly, per-natal colonization. They are observed between day 0 and day 3 to 4 of life. EOS are responsible of 12% of perinatal mortality, 9% early neonatal mortality and 12% of late neonatal deaths. Late-onset sepsis (LOS) associate two different entities : “primitive” LOS occurring at home, after maternity discharge, and nosocomial sepsis during hospitalization. They occur between day 5 and day 28 of life. The prognosis of bacterial infections is more severe, particularly in case of meningitis. Contrary to EOS, LOS is usually the consequence of a post-natal colonization. Nosocomial sepsis occurs after a delay of 48 h for bacteria and three to five days for virus. Industrialized and developing countries respect the same definitions.

Keywords: Neonatal infections; Early-onset sepsis; Late-onset sepsis; Nosocomial infections; Pathophysiology

1.1 Infections materno-fœtales (IMF) [1,2]

Quatre voies de contamination du fœtus/nouveau-né sont possibles (Figure 1.1) :

- la voie systémique transplacentaire est secondaire à une bactériémie maternelle – cf. pyélonéphrite à *Escherichia coli* (*E. coli*) compliquée de bactériémie – ou septicémie maternelle à *Listeria monocytogenes*. La barrière placentaire peut être prise en défaut, en particulier au niveau de son site d'insertion [3] ; une bactériémie primitive est à distinguer d'une bactériémie dont le point de départ est une chorioamniotite ;
- la voie ascendante, la plus fréquente, est secondaire à une colonisation du liquide amniotique (LA) par un germe pathogène ou non provenant de la flore vaginale, avec ou sans rupture des membranes. Les germes pathogènes – streptocoque B (SGB) et *E. coli* surtout sont éventuellement responsables d'infection ;
- une contamination per-natale par ingestion, inhalation et/ou atteinte cutanéomuqueuse au cours du passage dans la filière génitale ; elle concerne surtout les virus – virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [4] et l'herpès [5] – mais aussi certaines bactéries dont *Chlamydia trachomatis*. Les électrodes cutanées utilisées dans la surveillance du travail peuvent

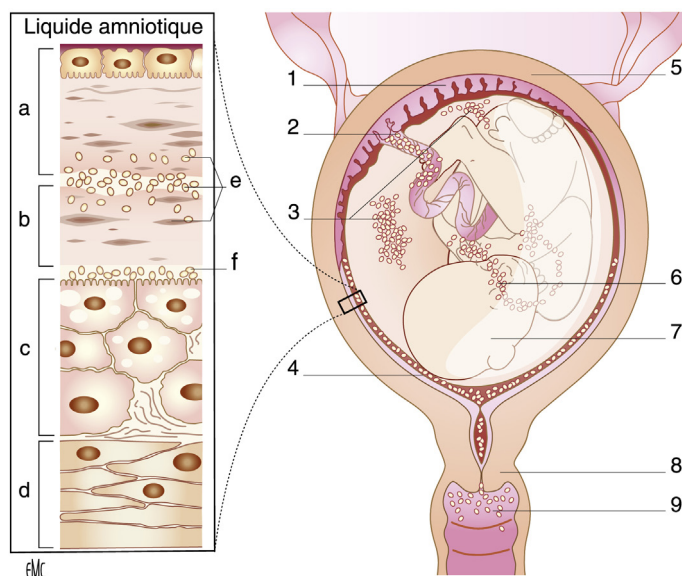


Figure 1.1 Physiopathologie de la colonisation bactérienne fœtale : colonisation vaginale/ passage transmembranaire (membranes intactes/membranes rompues)/colonisation du liquide amniotique/colonisation fœtale cutanée et digestive.

1 : placenta ; 2 : inflammation du cordon ombilical ; 3 : infection du liquide amniotique ; 4 : infection chorioldéciduale ; 5 : utérus ; 6 : infection fœtale ; 7 : fœtus ; 8 : col ; 9 : vagin ; a : amnios ; b : chorion ; c : membrane déciduale ; d : myomètre ; e : chorioamniotite ; f : infection chorioldéciduale.

Source : Extrait de : Aujard Y. Infections néonatales bactériennes, mycosiques et parasitaires. Encyclopédie Médico Chirurgicale. Pédiatrie 2011 ; 4-002R90. © 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

être responsables d'infections bactériennes locales, voire systémiques – en particulier à staphylocoques – ou virales (herpès) ;

- une contamination postnatale par le lait maternel est plus rare ; elle a été rapportée avec certaines bactéries SGB, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* – mais est un mécanisme minoritaire pour ces germes – et surtout avec les virus : VIH et cytomégalovirus (CMV) [6].

Une rupture prolongée de la poche des eaux (RPDE) s'associe à une augmentation de l'incidence des infections fœtales, qui est multipliée par 10 à 100 après 24 heures. Au-delà de 48 heures le taux d'infections reste stable. La colonisation microbienne du LA, si elle est facilitée par la RPDE, est souvent la conséquence d'une fissuration microscopique – et donc cliniquement inapparente – des membranes, cf. SGB, *E. coli*, *Candida*.

Le LA contient plusieurs facteurs s'opposant à la croissance bactérienne [7] : protéines de la phase aiguë de la réponse inflammatoire comme le CD14 soluble qui lie le polysaccharide (LPS) des membranes bactériennes, lactoferrine, phospholipase, histones et défensines. Ces molécules lui confèrent une activité antibactérienne partielle contre les germes Gram négatif et Gram positif. Le risque d'infection fœtale est lié à la concentration bactérienne dans le liquide amniotique : faible lorsque la concentration de germes est inférieure ou égale à 10^2 germes/mL, il est élevé si elle est supérieure ou égale à 10^7 /mL. Il n'y a pas de corrélation entre le compte leucocytaire dans le LA et la concentration de germes. En revanche, un taux abaissé de glucose, inférieur à 0,7 à 1 mmol/L, une concentration élevée de lactico-déshydrogénase sont en faveur d'une infection bactérienne [8–10].

Le LA est normalement stérile avec les méthodes conventionnelles de culture ; toutefois les méthodes d'identification moléculaire actuelles ont mis en évidence un microbiome non pathogène [11]. La flore vaginale est la principale source de colonisation du LA par des espèces pathogènes pour le nouveau-né ; elle varie au cours de la gestation. Ainsi, la colonisation par les SGB est intermittente et le réservoir est digestif. Le SGB est retrouvé dans la flore vaginale de 15 à 30 % des femmes en fin de grossesse et *E. coli* chez 5 à 7 %. La translocation d'un germe pathogène au travers des membranes contamine le LA puis colonise la peau et le tube digestif du fœtus. À la naissance, la colonisation du nouveau-né reste le plus souvent asymptomatique : parmi les nouveau-nés dont la mère est colonisée par un SGB, 50 % sont colonisés mais seuls 2 % sont infectés (Tableau 1.1). Quatre facteurs facilitent le passage de la colonisation asymptomatique à l'infection :

- une absence d'anticorps spécifiques chez la mère ;
- un faible taux d'anticorps spécifiques chez le fœtus et donc le nouveau-né ;
- le caractère pathogène du germe et sa virulence ;
- l'importance quantitative de la colonisation et donc de sa durée.

En cas de menace d'accouchement prématuré, la concentration d'IL6 dans le LA est plus élevée et celle de glucose plus basse si la culture du LA est positive. Les nouveau-nés dont la concentration d'IL6 est supérieure ou égale à 6,17 ng/mL, et celle de glucose inférieure ou égale à 120 mg/L dans le LA sont nés prématurément avec une sensibilité de 100 % et de 85 %, respectivement [10].

Le risque infectieux n'est pas identique pour toutes les espèces bactériennes. Il est très faible pour des espèces qui colonisent de façon habituelle la muqueuse vaginale

Tableau 1.1 Colonisation vaginale et taux de transmission fœtale et néonatale

	SGB	<i>E. coli</i>
Flore vaginale	20 %	10 %
Liquide gastrique	10 %	5 %
Infection	0,5 %	0,5 %
Incidence pour 1000 naissances	4	2

SGB : streptocoques du groupe B ; *E. coli* : *Escherichia coli*.

(lactobacilles, streptocoques hémolytiques non groupables...) ; il est plus important avec les SGB, les entérocoques, les entérobactéries et les *Candida*. Il est élevé pour les pneumocoques, les *Haemophilus*, les staphylocoques dorés, les streptocoques A, *Neisseria* sp. Le SGB étant le germe le plus fréquemment responsable d'IMF, un prélèvement vaginal ou recto-vaginal systématique au début du 9^e mois est préconisé afin de mettre en place une antibioprophylaxie ciblée en per partum.

Les nouveau-nés prématurés cumulent les facteurs de risque d'infection que sont le faible transfert d'IgG et la fréquence de l'infection ovulaire primitive (chorioamniotite) bactérienne. Les infections prénatales sont une cause importante de prématurité. L'incidence des IMF septicémiques est inversement corrélée à l'âge gestationnel (AG) – 26,6 pour 1000 naissances entre 25 et 28 semaines, 11,2 pour 1000 naissances entre 29 et 32 semaines et 16,3 pour 1000 naissances entre 33 et 36 semaines – et au poids de naissance : 16,5 % entre 1000 et 1500 g, 9 % entre 1501 et 2000 g, 2,5 % entre 2001 et 2500 g et 0,8 % au-delà. Ainsi, la fréquence des IMF à SGB est 10 fois plus élevée chez le prématuré de moins de 1500 g qu'à terme. Quelles que soient les conséquences au plan infectieux de la colonisation bactérienne du LA, le syndrome inflammatoire fœtal induit par la colonisation microbienne est associé à une libération de cytokines pro-inflammatoires qui aggravent le pronostic neuro-sensoriel des prématurés [12].

Les IMF virales (Chapitre 12) sont moins fréquentes. Elles sont la conséquence soit d'une virémie maternelle qui fait suite à une primo-infection mais parfois à une réinfection (CMV) ; soit d'une contamination per-natale à partir des muqueuses maternelles. Leurs conséquences sont d'autant plus sévères qu'elles surviennent précocement au cours de la grossesse. Elles peuvent alors être responsables d'embryo-fœtaphie pouvant faire envisager une interruption médicale de grossesse.

1.2 Infections primitives tardives [13,14] (Chapitre 7)

Leur pathogénie varie en fonction du germe en cause. Une contamination *per-natale*, suivie d'une période asymptomatique est démontrée pour certains pathogènes : *Chlamydia trachomatis*, responsable, après quelques jours de latence, de conjonctivite puis éventuellement d'une pneumopathie. L'herpès et le VIH contaminent le nouveau-né également au moment de la naissance à partir des sécrétions cervico-vaginales infectées.

La contamination *postnatale* est plus fréquente et est le plus souvent secondaire à une contamination par les sécrétions rhino-pharyngées, la salive, ou les mains de l'entourage. Elle entraîne une colonisation qui, pour les bactéries, soit reste symptomatique, soit se complique d'infection (SGB, *Haemophilus*, pneumocoque). En cas de septicémie à SGB ou un *E. coli*, une colonisation digestive concomitante est en faveur d'une infection à point de départ digestif, le plus souvent par translocation.

Les contaminations virales – virus respiratoires en particulier dont le virus respiratoire syncytial (VRS) et virus digestif (rotavirus) – sont les plus fréquentes. Elles sont responsables d'infections qui peuvent rester asymptomatiques mais sont le plus souvent symptomatiques ; leur survenue est facilitée par l'absence d'anticorps maternels et le caractère souvent massif de la colonisation. Une contamination du lait de la mère par des bactéries (SGB, *S. aureus*) peut être responsable d'infection néonatale tardive. Deux virus peuvent être transmis par le lait, le CMV – en particulier chez le prématuré – et surtout le VIH. Une sérologie VIH positive chez la mère interdit, dans les pays industriels, l'allaitement, le lait de mère étant responsable d'un sur-risque de 10 % d'infection chez le nouveau-né (Chapitre 12).

Très spécifiques à certaines pratiques ethniques ou culturelles – en Asie et en Afrique en particulier – une mauvaise hygiène post-néonatale ou des soins rituels (terre sur le cordon) sont à l'origine d'infections en général bactériennes, de mauvais pronostic – cf. tétanos néonatal.

1.3 Infections nosocomiales [15,16] (Chapitre 9)

Elles sont acquises au cours de l'hospitalisation, mais le délai de survenue pour confirmer leur caractère nosocomial est variable selon l'agent pathogène : 48 heures pour une bactérie contre trois à cinq jours pour un virus respiratoire ou digestif.

Chez le nouveau-né, les bactériémies/septicémies sont les plus fréquentes et majoritairement associées à une prothèse, surtout cathéter veineux central (CVC) mais aussi sondes urinaires et trachéales. Deux modes de contamination des prothèses vasculaires sont possibles, exogène et endogène. La *contamination exogène* est le fait d'une contamination puis d'une colonisation de la prothèse (CVC, sonde trachéale ou urinaire, drain) lors de sa mise en place ou de soins ultérieurs ; elle peut être responsable d'une infection locale puis éventuellement systémique, après un délai de latence variable. Une *contamination endogène* est le plus souvent à point de départ digestif : la colonisation digestive, rapide chez le nouveau-né à terme – stérile à la naissance – est beaucoup plus lente chez le prématuré. Elle peut se compliquer de translocation qui est favorisée par l'immaturité immunitaire locale (absence d'IgA sécrétoires) et systémique, et par un déséquilibre de la flore digestive. Celui-ci est lié à une antibiothérapie – orale ou parentérale mais à excrétion digestive – et/ou à une stase intestinale. Chez le prématuré de moins de 32 semaines, la colonisation à staphylocoque coagulase négative (SCoN) reste prédominante, voire exclusive pendant plus d'une semaine [17]. La translocation est à l'origine soit d'une bactériémie/septicémie symptomatique, soit d'une bactériémie asymptomatique qui colonise le CVC ; cette colonisation bactérienne du cathéter est, après multiplication du germe, responsable

d'une septicémie dans un deuxième temps. Plus rarement la translocation est à point de départ cutané, en particulier chez l'extrême prématuré. L'origine endogène d'une bactériémie, est suspectée sur l'identité des souches et la concordance des antibiogrammes ; elle est confirmée par la comparaison des ADN grâce aux techniques de biologie moléculaire.

L'épidémiologie bactérienne des septicémies nosocomiales est dominée par les SCoN : 89 %, dans le réseau français NEOCAT en 2010 ; ils sont dans 65 % à 90 % des cas résistants à la méthicilline [18]. *S. aureus* n'est en cause que dans 9 % des cas, les entérobactéries dans 5,8 %, et les *Candida* dans 1,3 % ; ces derniers sont croissants dans certains pays, en particulier aux États-Unis. Les bactéries multi-résistantes ont une responsabilité croissante ; leur sensibilité restreinte aux antibiotiques justifie une surveillance régulière de l'écosystème microbien intestinal chez les prématurés hospitalisés.

Les IN virales sont fréquentes et dominées, en période hivernale dans l'hémisphère nord, par le VRS. D'autres virus – dont les entérovirus – peuvent être en cause. Les nouveau-nés hospitalisés sont contaminés par les mains ou par les gouttelettes salivaires. Le risque justifie, en période endémique, d'isoler les nouveau-nés infectés dans des unités ou des secteurs dédiés.

Conclusion

La colonisation bactérienne à l'origine des IMF est le plus souvent prénatale et fait suite à une contamination du LA par une bactérie de la flore vaginale ; elle est favorisée par une rupture prolongée de la poche des eaux. Une chorioamniotite est fréquente. La colonisation fœtale est cutanée et digestive ; elle ne se complique d'infection que chez 4 % des nouveau-nés colonisés. Les infections tardives primitives sont le plus souvent la conséquence d'une contamination postnatale et sont le plus souvent virales ; les infections bactériennes sont souvent précédées d'une colonisation digestive. Certains pathogènes – bactéries et surtout virus – peuvent contre-indiquer l'allaitement maternel, en particulier le VIH. Les infections nosocomiales – associées aux soins – sont la conséquence d'une contamination exogène ou endogène. Une prothèse – sonde d'intubation et surtout CVC – est le plus souvent associée.

Points forts

- La flore digestive est le réservoir des germes responsables d'IMF.
- Un germe pathogène de la flore vaginale peut coloniser le liquide amniotique et donc le fœtus.
- Seuls 4 % des nouveau-nés colonisés développent une infection.
- Les infections tardives primitives bactériennes sont la conséquence d'une contamination postnatale.
- Le lait de mère peut être colonisé par un virus – CMV et surtout VIH – dont la présence contre-indique l'allaitement.
- Les infections systémiques nosocomiales sont le plus souvent associées à un CVC dont la colonisation, exogène ou endogène, est à l'origine du sepsis.

Références

- [1] Maldonado Y, Nizet V, Klein JO, et al. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. Infectious diseases of the fetus and the newborn infant. 7^e ed. WB Saunders; 2011, p. 2–23.
- [2] Aujard Y. Infections néonatales bactériennes, mycosiques et parasitaires. EMC-Pédiatrie 2011; 4-002R90.
- [3] Robbins JR, Bakardjiev AI. Pathogens and the placental fortress. *Curr Opin Microbiol* 2012;15:36–43.
- [4] Fowler MG, Gable AR, Lampe MA, et al. Perinatal HIV and its prevention: progress toward an HIV-free generation. *Clin Perinatol* 2010;37:699–720.
- [5] Gutierrez KM, Whitley RJ, Arvin AM. Herpes simplex virus infection. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet B, Maldonado YA, editors. Infectious diseases of the fetus and the newborn infant. 7th ed. Elsevier Saunders ed; 2011, p. 813–33.
- [6] Hamele M, Flanagan R, Loomis CA, et al. Severe morbidity and mortality with breast milk associated with cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:84–6.
- [7] Underwood MA, Gilbert WM, Sherman MP. Amniotic fluid: not just fetal urine anymore. *J Perinatol* 2005;25:341–8.
- [8] Blanco JD, Gibbs RS, Krebs LF, Casteneda YS. The association between the absence of amniotic fluid bacterial inhibitory activity and intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:749–55.
- [9] Romero RJ, Jimenez C, Lpkhda AK, et al. Amniotic fluid glucose concentration: a rapid and simple method for the detection of intra-amniotic infection in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:968–74.
- [10] Coultrip LL, Lien JM, Gomez R, et al. The value of amniotic fluid interleukin-6 determination in patients with preterm labor and intact membranes in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:901–11.
- [11] Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3:58.
- [12] Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, et al. The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development. *J Pregnancy* 2013;412831.
- [13] Aujard Y. Épidémiologie des infections néonatales primitives. *Arch Pediatr* 1998; 5(Suppl. 2):S200–2.
- [14] Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 2011;96:F9–14.
- [15] Downey LC, Smith PB, Benjamin DK. Risk factors and prevention of late onset sepsis in premature infants. *Early Hum Dev* 2010;86(Suppl. 1):S7–12.
- [16] Coffin SE, Zaoutis TE. Healthcare-associated infections in the nursery. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. Infectious diseases of the fetus and the newborn infant. 7^e ed. WB Saunders; 2011, p. 1126–43.
- [17] Campeotto F, Waligora-Dupriet AJ, Doucet-Populaire F, et al. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:533–42.
- [18] L'Héritau F, Lacavé L, Leboucher B, et al. Surveillance en réseau des bactériémies sur cathéter en néonatalogie : résultats 2010 du réseau NEOCAT. *Arch Pediatr* 2012;19:984–9.

Épidémiologie mondiale des infections néonatales

2

Worldwide epidemiology of neonatal infections

Yannick Aujard^a, Marie-Claude Bottineau^b

^aPôle de périnatalogie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^bPédiatre néonatalogiste, santé publique et médecine tropicale, coordinateur du groupe de travail international de Médecins sans Frontières, département médical de MSF Suisse, 7 rue de Lausanne, 1202 Genève, Suisse

mail : yannick.aujard@rdb.aphp.fr, Marie-Claude.BOTTINEAU@geneva.msf.org

Résumé

Dans les pays industriels, les infections néonatales (IN), précoces et tardives, sont surtout une cause de mortalité chez les nouveau-nés prématurés. Elles sont également responsables d'une augmentation de la morbidité chez les nouveau-nés de faible poids de naissance, moins par les conséquences directes de l'infection que par le syndrome inflammatoire qu'elles entraînent. Leur incidence est faible, inférieure à 10 pour 1000 naissances, et a été réduite depuis dix ans grâce à la prophylaxie per-partum des mères colonisées par un streptocoque B (SGB). Ce germe reste prédominant chez le nouveau-né à terme alors que, chez le prématuré, les entérobactéries ont pris une place croissante. Dans les pays en voie de développement (PEVD), les infections néonatales représentent la première cause de mortalité et de transfert vers les hôpitaux secondaires ou tertiaires. Leur incidence réelle reste mal connue, principalement en raison du manque de visibilité d'une grande partie des naissances et de leurs complications immédiates. Au plan bactérien, elles sont dominées par six pathogènes : klebsielles, colibacilles (*Escherichia coli*) et autres entérobactéries, staphylocoques dorés, SGB et pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*). Si la première cause de mortalité reste le retard au diagnostic et au traitement, l'absence de personnel qualifié et l'augmentation des résistances aux antibiotiques communément utilisés impactent aussi négativement le pronostic.

Mots clés : Infections ; Nouveau-nés ; Bactéries ; Mortalité ; Épidémiologie ; Pays industriels ; Pays en voie de développement

Abstract

Early and late neonatal infections in industrialized countries are an important cause of death in premature infants. They also increase morbidity, less by direct consequences of infection than the associated inflammatory syndrome and its consequences on neurological development. Early-onset sepsis incidence is less than 10 for 1000 births,

recently decreased by the per-partum antibioprophylaxy of pregnant mothers colonized with group B *Streptococcus* (GBS). GBS remains the main pathogen responsible of early infections in full-term newborn. Enterobacteriaceae, mainly *Escherichia coli*, are increasing in premature newborn. In low-income countries, neonatal infections are the first cause of deaths and referral to secondary or tertiary hospitals. The real incidence of neonatal infections is still poorly known mainly because of lack of visibility of most of the births. They are caused by six pathogens *Klebsiella*, *E. coli* and other enteropathogens, *Staphylococcus aureus*, GBS and *Streptococcus pneumoniae*. If the first cause of death remains the delay before accessing to diagnosis and treatment, the absence of qualified staff and the emergence of resistances to commonly used antibiotics are also impacting negatively the prognosis.

Keywords: Infections; Neonates; Bacterial isolates; Case fatality rate; Epidemiology; Industrialized countries; Low-income countries

Pays industriels

2.1 Infections materno-fœtales

2.1.1 Incidence

Globalement, l'incidence des infections materno-fœtales (IMF) a diminué, chez le nouveau-né à terme comme chez le prématuré, depuis la généralisation de la recherche de la colonisation génitale par le streptocoque B (SGB) en fin de grossesse et de l'antibioprophylaxie per-partum des femmes colonisées [1]. L'incidence globale varie de 0,2 à 10 pour 1000 naissances vivantes, en fonction des pays et de la prise en compte, ou non, des infections probables qui sont définies par un contexte clinique infectieux et l'isolement d'un germe dans un prélèvement périphérique. Les infections certaines – confirmées par un prélèvement bactériologique central (sang, LCR ± urines) – sont rares, moins de 10 % des suspicions des infections précoces [2,3]. En France, en 2005, l'incidence des IMF était de 8,15 pour 1000 naissances dont 1,19 pour 1000 pour les infections certaines [4]. Aux États-Unis, en 2000, elle était de 0,25 pour 1000 pour les SGB et de 0,31 pour 1000 pour les autres germes [5]. En Angleterre, en 2006–2008, elle était de 0,9 pour 1000 naissances [6]. Plus de 80 % des IMF sont diagnostiquées chez le prématuré et le nouveau-né dont le poids est inférieur à 2500 g.

2.1.2 Épidémiologie microbienne

La faible incidence des septicémies – 5 à 7 % des hémocultures chez les nouveau-nés suspects d'infection sont positives [2] – explique que l'épidémiologie microbienne soit celle des infections certaines et des infections probables. La nature et la fréquence des germes varient en fonction de facteurs géographiques, de l'âge gestationnel et dans le temps. L'antibioprophylaxie contre le SGB a entraîné une réduction importante de l'incidence des IMF à SGB qui est passée, aux États-Unis, de 1,7 pour 1000 en 1990 à moins de 0,5 pour 1000 en 2008 [1]. En France comme dans la plupart des pays de l'hémisphère

nord, deux germes sont prédominants : les SGB – 62,5 % des infections certaines – et *Escherichia coli* (*E. coli*) – 25 % [4]. Ce dernier a une responsabilité croissante chez le prématuré : 43 % versus 38 % [5,6]. L'influence du traitement per-partum chez les mères colonisées par le SGB sur cette évolution est certaine ; en revanche, il n'est pas démontré qu'elle ait favorisé l'augmentation de la résistance d'*E. coli* à l'ampicilline [5] – 40 % en France, résistance qui se retrouve dans les infections communautaires de l'enfant et de l'adulte. Les streptocoques non B, dont les entérocoques, sont en cause dans 4 à 8 % des cas [2]. Les *Listeria* ont beaucoup diminué en 25 ans et ne sont retrouvées que dans moins de 2 % des infections en France [2] et de 6 % en Angleterre [6]. D'autres germes sont plus rares : staphylocoques dorés, *Haemophilus*, *Pseudomonas*, méningocoques, pneumocoques, salmonelles, shigelles, mycoplasmes, *Candida*. Chez le prématuré de moins de 28 semaines, *E. coli* prédomine à j0–j1 et les staphylocoques, dorés et coagulase négative (SCoN), entre j2 et j7 [7]. La fréquence des anaérobies est très diversement appréciée, de 0 à 23 % ; en pratique, leur responsabilité reste exceptionnelle. Une proportion croissante d'entérobactérie, en particulier d'*E. coli*, est résistante aux céphalosporines de troisième génération (C3G). Ainsi, parmi les *E. coli* isolés dans les prélèvements vaginaux, aucune souche C3G résistante n'était isolée en 2000 contre 4,6 % en 2010 à Robert-Debré (P. Mariani-Kurdjian, non publié). Les SGB sont les principaux responsables des méningites précoces, 71 % puis *E. coli*, 22 %.

Seule la connaissance de l'épidémiologie bactérienne loco-régionale permet de proposer une antibiothérapie probabiliste rationnelle, association révisable en fonction des modifications des résistances aux antibiotiques. Tous les SGB sont sensibles à la pénicilline G, à l'ampi/amoxicilline et aux C3G ; 40 % des *E. coli* sont résistants à l'ampi/amoxicilline. Les entérocoques et les *Listeria* sont tous résistants aux céphalosporines mais sensibles à l'ampicilline.

Les infections virales congénitales sont abordées au Chapitre 12.

2.1.3 Pronostic

Le taux de mortalité des IMF certaines est, dans les pays industriels, de 10 à 15 %. Il est plus élevé chez les prématurés, 26 %, qu'à terme, et dans les premières 24 heures de vie, qu'entre j1 et j7. Le pronostic dépend également du germe : la mortalité est plus élevée, au-delà de j1 pour les infections à entérobactéries qu'à SGB. Les IMF, responsables d'un syndrome inflammatoire, augmentent le risque de séquelles neuro-développementales chez le prématuré.

2.2 Infections tardives primitives

L'incidence des infections bactériennes tardives reste mal connue car elles réunissent des pathologies très diverses et sont accueillies soit en néonatalogie soit en pédiatrie générale ou spécialisée. Globalement, l'incidence des infections tardives à SGB n'a pas diminué depuis l'introduction de l'antibioprophylaxie, proche de 0,5 pour 1000 naissances [1]. La répartition des agents pathogènes varie selon la localisation

(Chapitre 7). Les pneumopathies sont surtout virales : virus respiratoire syncytial (VRS), adénovirus ; les pneumopathies bactériennes – pneumocoques, *Haemophilus* et *Chlamydia trachomatis* – sont plus rares. Les *E. coli* sont retrouvés dans près de 90 % des infections urinaires. Les SGB prédominent dans les méningites tardives (51 %) mais la fréquence d'*E. coli* (30 %) est plus élevée que dans les formes précoces [8]. La mortalité de ces infections est mal connue en dehors des méningites, 10 à 15 %, et qui s'associe à un taux de séquelles élevé, 25 à 50 % [8].

2.3 Infections nosocomiales

L'incidence des IN bactériennes est surtout élevée en surveillance continue et en réanimation néonatale ; elle est inversement corrélée à l'âge gestationnel (AG) et au poids de naissance (PN). Leur incidence globale est de 14 % en réanimation néonatale et de 12,3 % en chirurgie néonatale. La densité d'incidence (DI), qui rapporte le nombre d'infections au nombre de jours d'exposition au facteur de risque – cathéter veineux central (CVC) ou ventilation artificielle –, est très variable d'un centre à l'autre ; elle est inversement corrélée à l'AG et au poids de naissance. Ainsi, la DI des septicémies associées à un CVC est de 11,2 pour 1000 j-CVC, IC 95 % [10,0–12,5] [9]. Elle est de 20,8 pour 1000 chez les prématurés dont le PN est inférieur à 750 g et de 5,8 pour 1000 chez les nouveau-nés dont le PN est supérieur à 2500 g. Les septicémies associées aux cathéters veineux ombilicaux (CVO) ont également une DI élevée, 2,9 pour 1000 j-CVO, IC 95 % [1,9–3,8] [9].

L'épidémiologie microbienne des infections septicémiques nosocomiales dans les pays industriels est dominée par les SCoN (82 %) ; les entérobactéries sont beaucoup moins fréquentes (15 %), ainsi que les staphylocoques dorés (9 %). Plus de 80 % des SCoN sont résistants à la méthicilline [9].

Dans un service, le suivi mensuel de l'incidence et de la DI des infections septicémiques ainsi que la culture de l'extrémité des cathéters centraux font partie de la politique de sécurité et permettent une autoévaluation des pratiques.

Si la mortalité des septicémies nosocomiales à SCoN reste faible, elle est plus élevée pour les entérobactéries, les *Candida* et surtout les *Pseudomonas*. De plus, les infections nosocomiales, comme les IMF, aggravent le pronostic neurologique des prématurés.

Pays en voie de développement (PEVD)

Parmi les 6,6 millions d'enfants de moins de 5 ans décédés en 2012, 44 % étaient des nouveau-nés et 98 % des décès sont survenus dans des pays à ressources limitées. Il existe une importante variation régionale, les continents africain et asiatique étant tout particulièrement affectés. Pour la première fois, deux causes néonatales se classent parmi les trois premières causes de mortalité : les complications de la prématurité dont

les infections et les asphyxies périnatales [10,11]. Les IN tiennent une place majeure au sein des principales causes de mortalité et de morbidité avant cinq ans : septicémies et méningo-septicémies (5 %), pneumonies (5 %), complications de la prématurité, diarrhées (1 %), paludisme. Peu de données sont disponibles dans ces pays en raison du manque global d'attention portée à cette tranche d'âge, du manque de données de laboratoire et donc de diagnostics de certitude, ainsi que du manque d'accès aux soins pour la plupart des nouveau-nés.

2.4 Incidence dans les PEVD

De grandes variations existent selon les aires géographiques, les niveaux socio-économiques et le spectre démographique, mais il y a une constante : la plupart des naissances dans les PEVD se font encore à domicile (65 % des accouchements), ce qui contribue largement aux décès néonataux (plus de 55 % des décès néonataux ont lieu à la maison avant tout transfert) [10,11]. L'incidence réelle des IN bactériennes est mal connue. La variabilité importante des estimations épidémiologiques relève de cinq facteurs : le manque de visibilité des naissances dans les PEVD (sous-estimation des pathologies et de la mortalité néonatale précoce), l'extrême limitation des supports diagnostiques cliniques disponibles dans les zones pauvres et reculées et donc la difficulté à bien les différencier d'autres causes possibles de décès, les biais introduits par les sites des recherches – le plus souvent des hôpitaux tertiaires (plus grande proportion de grands prématurés, population urbaine plutôt que rurale, statut socio-économique plus élevé...) –, une charge de travail énorme face à un manque chronique de ressources humaines qualifiées, de moyens, matériels et médicaments et, enfin, des variations considérables de la qualité des laboratoires [12].

2.5 Épidémiologie bactérienne des infections néonatales dans les PEVD

Sur une revue de 63 études faite en 2009, 13 se rapportaient aux IN communautaires. Malgré les limitations exposées ci-dessus, elles ont permis d'objectiver une prédominance des bacilles Gram négatif (77 % sur 170 isolats) [13]. Cette prédominance des bacilles Gram négatif, au sein des communautés comme des hôpitaux secondaires ou tertiaires, a été confirmée par des études plus récentes : à Madagascar, les entérobactéries constituent la première cause d'infection néonatale précoce (51,5 %) dont une majorité (jusqu'à plus de 50 %) résistante aux antibiotiques incluant les céphalosporines de troisième génération (porteuse de BLSE) [14].

Au cours de la première semaine de vie (3209 isolats), les principaux pathogènes rencontrés en Afrique, en Amérique latine et dans les Caraïbes sont les klebsielles (22–25 %), puis *E. coli* (15–16 %) et staphylocoques dorés (12–18 %) ; dans les hôpitaux, les *Proteus* et les *Pseudomonas* prévalent aussi (environ 13 % chacun) ;

les SGB sont moins fréquents (7–8 %) mais avec d'importantes variations régionales [12,14–18]. En Asie, en revanche, le rôle du SGB est le même que dans les pays développés [19]. Le rôle limité du SGB dans les infections néonatales précoces des PEVD est discuté. Ces résultats contrastent avec un taux de colonisation maternelle similaire à celui des pays développés [12,18,19]. Les méningites néonatales précoces sont le plus souvent dues à des bacilles Gram négatif ; toutefois, une publication récente au Malawi, sur 259 nouveau-nés et petits nourrissons de moins de deux mois, rapporte une prédominance du SGB (45 %) suivi du *Streptococcus pneumoniae* (21,7 %) et des salmonelles non typhiques (SNT) (11,7 %) [20].

Après la première semaine de vie (835 isolats), les principaux pathogènes rencontrés sont les staphylocoques dorés (14–28 %), SGB (12 %), *S. pneumoniae* [5–14 %, qui prédominent au cours de la période post-néonatale immédiate (27 %)] avec les entérobactéries dont klebsielles et *Pseudomonas* (13 % chacun), les différentes espèces de *Salmonella* non typhes (SNT) (13 %) et les *Proteus* (10 %) [16]. Les méningites néonatales tardives sont, dans la plupart des études, dues à part égale aux bacilles Gram négatif et au *S. pneumoniae*, en particulier le sérotype 2 ; il est également prédominant dans les méningites de la période post-néonatale immédiate (43 %) [12].

Les données actuelles plaident en faveur d'une origine nosocomiale de la majorité des infections à bacilles Gram négatif (klebsielles, *Pseudomonas* et *Enterobacter* également très important) ainsi que celles à staphylocoques dorés, en raison du manque d'hygiène au cours ou au décours de l'accouchement [21–23].

Le tétanos néonatal, exceptionnel dans les pays développés, reste une cause significative d'infection bactérienne et de mortalité néonatale dans les pays pauvres. Toutefois, il ne représente globalement que 1 % des décès néonataux et son incidence est très variable d'un pays à un autre [10,11].

Le paludisme et les autres infections parasitaires, la tuberculose, les infections fongiques, les infections virales (VIH et autres virus), sexuellement transmises ou non, impactent relativement peu la mortalité néonatale des PEVD en comparaison des infections bactériennes non tuberculeuses. Le manque presque total de données épidémiologiques concernant les pays pauvres incite à se focaliser sur les infections bactériennes non tuberculeuses.

2.6 Pronostic

Les infections bactériennes sont la première cause d'admissions néonatales dans les hôpitaux des pays à faible revenu et très probablement la première cause de morbidité au sein des communautés. D'après les études les plus importantes, elles contribuent à 4–56 % des décès néonataux hospitaliers et à 8–84 % des décès néonataux en communautés [12,18]. Ces données conduisent à une estimation annuelle de un à deux millions de décès néonataux en relation avec une infection bactérienne [11,12,14]. Les estimations de l'Organisation mondiale de la santé [10] suggèrent que les septicémies, les pneumonies, les diarrhées et le tétanos sont responsables de 32 % des décès

néonatales, ce qui recoupe les données des organisations humanitaires travaillant dans ce domaine comme Médecins sans frontières (33 %). Pour les méningites, la mortalité est estimée à 40–58 % contre 12 % dans les pays développés [24].

La résistance aux antibiotiques communément utilisés dans les PEVD est aujourd'hui un problème global tant au niveau communautaire que dans les hôpitaux secondaires ou tertiaires, mais avec de grandes variations régionales [12]. Les taux de résistance élevés suivent ceux des pays développés, ce qui aggrave le pronostic des infections bactériennes néonatales des pays pauvres y compris lorsqu'elles ont pu bénéficier d'un diagnostic et d'un traitement rapides [21,22]. Plus de 40 % des infections néonatales sont dues à des pathogènes résistants à la fois aux associations pénicilline/ampicilline + gentamycine et aux céphalosporines de troisième génération utilisées de façon exponentielle comme traitement alternatif dans ces contextes. Une révision des recommandations internationales pour l'antibiothérapie de deuxième ligne des pays à faible revenu est une nécessité urgente et s'annonce une tâche difficile. Elle passe de façon obligatoire par l'amélioration de la surveillance bactériologique et des profils de résistance dans les hôpitaux de districts et régionaux des zones rurales des PEVD [18].

L'OMS a défini une liste modèle des médicaments essentiels destinés à l'enfant [25]. Cette liste est revue régulièrement et la dernière version (quatrième édition) est celle d'avril 2013, révisée en octobre 2013. Cette sélection est un élément constitutif des politiques pharmacologiques nationales et vise à améliorer l'accès aux médicaments essentiels par une meilleure disponibilité en médicaments de qualité, c'est-à-dire efficaces et présentant peu d'effets indésirables, à des coûts abordables à l'échelle de l'individu et de sa communauté. Cette politique largement suivie par les ministères de la Santé (MS) des pays pauvres conditionne les disponibilités thérapeutiques et vise à faciliter l'accès aux soins des individus. Toutefois, environ 50 % de la population africaine n'a pas accès aux médicaments essentiels : pauvreté des zones rurales, instabilité politique, migrations, gestion inadéquate, ressources humaines insuffisantes et/ou peu compétentes...

La liste principale [25] correspond aux besoins minimaux d'un système de soins de santé de base (meilleure efficacité, meilleure innocuité, meilleur rapport coût/efficacité) pour les maladies prioritaires. La liste complémentaire [25] correspond aux besoins minimaux d'un système de soins de santé de base (meilleure efficacité, meilleure innocuité, meilleur rapport coût/efficacité) pour des maladies prioritaires nécessitant une formation spécialisée et/ou en raison de leur coût systématiquement plus élevé et/ou de leur rapport coût/efficacité moins bon dans certains contextes.

Le marché des contrefaçons pharmaceutiques (incluant les antibiotiques : peu ou pas de principe actif, sous-dosages, copies illicites, qualité médiocre et instabilité...) est largement développé en Afrique, en Asie et dans la plupart des pays pauvres [26]. Ce problème majeur associé à l'automédication, aux prescriptions inadéquates, à l'absence quasi totale de microbiologie et à la vente en vrac (médicaments périmés, déconditionnés...) complique considérablement l'accès des petits patients à une chimiothérapie anti-infectieuse de qualité, favorise le recours aux thérapies traditionnelles et l'émergence de résistance y compris en zones communautaires.

Le manque d'accès aux soins obstétricaux d'urgence et à des antibiotiques de qualité avec des prescriptions et prises en charge adaptées contribue à la lourde mortalité maternelle supportée par les PEVD. Chaque jour, environ 800 femmes meurent de causes faciles à prévenir en relation avec grossesse et accouchement. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent de ces décès surviennent dans les PEVD, particulièrement en zones rurales parmi les communautés les plus pauvres. Les jeunes adolescentes sont plus à risque de complications et de décès que les femmes plus âgées. Des soins de qualité avant, pendant et après l'accouchement pourraient sauver la vie des mères et de leurs nouveau-nés. Entre 1990 et 2013, la mortalité maternelle a cependant baissé d'environ 50 % [27].

Conclusion

La connaissance de l'épidémiologie des infections néonatales, primitives et secondaires, et de leur pronostic est un indicateur essentiel de santé publique quels que soient le pays et son niveau de développement. Celle de l'épidémiologie microbienne permet de suivre l'évolution des germes responsables en fonction du temps, de l'âge gestationnel et du caractère primitif ou secondaire de l'infection. Surtout elle permet le choix d'une antibiothérapie probabiliste rationnelle révisée en fonction des modifications écologiques et de l'évolution des résistances aux antibiotiques. La recherche d'une colonisation vaginale à SGB en fin de grossesse et l'antibiothérapie per-partum des femmes colonisées ont permis une réduction importante des IMF à ce germe. Depuis 2000, sont apparues des résistances des entérobactéries résistantes aux C3G, ce qui risque de nécessiter une modification des protocoles thérapeutiques dans les dix prochaines années.

Première cause de mortalité et de référence vers les hôpitaux secondaires ou tertiaires, l'incidence réelle des infections néonatales reste mal connue dans les PEVD principalement en raison du manque de visibilité de la majorité des naissances. À côté des bacilles Gram négatif et des staphylocoques dorés, la place réelle des infections à SGB est probablement sous-estimée et croissante dans certains pays. Si la première cause de mortalité reste le retard et la difficulté d'accès à des soins de qualité, la montée en puissance, dans les communautés comme dans les hôpitaux, des résistances aux antibiotiques communément utilisés impacte aussi négativement le pronostic et devient un vrai problème de santé publique.

Points forts

- Infection néonatale : première cause de mortalité et d'hospitalisation néonatale dans les PEVD.
- Cause de mortalité et surtout de morbidité importante chez les prématurés dans les pays industriels.
- Données épidémiologiques encore rares et excessivement variables.
- SGB reste le premier germe responsable d'IMF malgré l'efficacité de la prophylaxie.
- Les entérobactéries et les staphylocoques dorés sont majoritaires dans les PEVD.
- Le retard au diagnostic et au traitement, le manque de moyens et de personnel qualifié et l'augmentation des résistances aux antibiotiques aggravent le pronostic.

Références

Pays industriels

- [1] Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC. *MMWR* 2010;59(RR10):1–36.
- [2] Aujard Y. Épidémiologie des infections néonatales primitives. *Arch Pediatr* 1998;5(Suppl. 2):S200–2.
- [3] Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. 7th ed. WB Saunders; 2011, p. 222–75.
- [4] Khun P, Dheu C, Bolender D, et al. Incidence and distribution of pathogens in early onset sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24:479–87.
- [5] Hyde TB, Hilger TM, Reingold A, et al. Trends in incidence and antimicrobial resistance of early onset sepsis: population-based surveillance in San Francisco and Atlanta. *Pediatrics* 2002;110:690–5.
- [6] Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F9–14.
- [7] Ronnestad A, Abrahamsen TG, Medbo S, et al. Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;115:2262–8.
- [8] Gaschignard J, Levy C, Romain O, et al. Neonatal bacterial meningitis: 444 cases in 7 years. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:212–7.
- [9] L'Héritau F, Lacavé L, Leboucherb B, et al. Surveillance en réseau des bactériémies sur cathéter en néonatalogie : résultats 2010 du réseau NEOCAT. *Arch Pediatr* 2012;19:984–9.

PEVD

- [10] World Health Organization (WHO). Children: reducing mortality. Fact sheet No. 178. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/en/> ; 2014.
- [11] Lawn JE, Kerber K, Enweronu-Laryea C, Cousens S. 3.6 million neonatal deaths – What is progressing and what is not? *Semin Perinatol* 2010;34:371–86.
- [12] Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:217–24.
- [13] Zaidi AKM, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborn and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:S10–8.
- [14] Ouazzani K, Imbert P, Naas T, et al. Les infections néonatales précoces dans les pays en développement : un exemple, Madagascar. SPILF – Infectiologie. Poster C022. www.infectiologie.com/site/JNI09-posters.php.
- [15] Waters D, Jawad I, Ahmad A, et al. Aetiology of community-acquired neonatal sepsis in low- and middle-income countries. *J Glob Health* 2011;1:154–70.
- [16] Shrestha S, Shrestha NC, Dongol SS, et al. Bacterial isolates and its antibiotic susceptibility pattern in NICU. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2013;41:66–70.
- [17] Awoniyi DO, Udo SJ, Oguntibeju OO. An epidemiological survey of neonatal sepsis in a hospital in western Nigeria. *Afr J Microbiol Res* 2009;3(6):385–9.
- [18] Downie L, Armiento R, Subhi R, et al. Community-acquired neonatal and infant sepsis in developing countries: efficacy of WHO's currently recommended antibiotics – systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2013;98:146–54.

- [19] Vergagno S, Sharland M, Kazembe P, et al. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F220-4.
- [20] Al-Taiar A, Hammoud MS, Cuiqing L, Lee JK, Lui KM, Nakwan N, Isaacs D. Neonatal infections in China, Malaysia, Hong Kong and Thailand. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98(3):F249-55.
- [21] Swann O, Everett DB, Furyk JS, et al. Bacterial meningitis in Malawian Infants < 2 months of age. Etiology and susceptibility to World Health Organization first-line antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:560-5.
- [22] Kayange N, Kamugisha E, Mwizamholya D, et al. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza – Tanzania. *BMC Pediatr* 2010;10:39.
- [23] Ahmed MA, Magzoub OS. Risk factors for neonatal sepsis in paediatric ward at Khartoum North Teaching Hospital, Sudan. *Basic Res J Med Clin Sci* 2015;4:37-43.
- [24] Furyk JS, Swann O, Molyneux E. Systematic review: neonatal meningitis in the developing world. *Trop Med Int Health* 2011;16:672-9.
- [25] OMS. Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels destinés à l'enfant. Quatrième liste (avril 2013, révisée en octobre 2013). Site internet de l'OMS : <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>.
- [26] Przyswa E, Institut de recherche anti-contrefaçon de médicaments (IRACM). Contrefaçon de médicaments et organisations criminelles : rapport d'étude. www.iracm.com ; 2013.
- [27] WHO. Maternal mortality. Fact sheet No. 348. Updated May 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/en/>.

Immunité innée et acquise en période néonatale

3

Innate and acquired immunity in neonates

Ghislaine Sterkers

Laboratoire d'immunologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard

Sérurier, 75019 Paris, France

mail : ghislaine.sterkers@rdb.aphp.fr

Résumé

La naissance est une période de transition entre l'environnement stérile de la vie intra-utérine et le monde extérieur, exposant l'enfant à une myriade d'antigènes. Le nouveau-né est caractérisé par un déficit physiologique de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. Cette situation prévient des réponses inflammatoires excessives tout en assurant l'acquisition d'une tolérance à l'égard de la flore probiotique et des antigènes alimentaires ; mais elle entraîne un risque infectieux, responsable de quatre millions de décès par an dans le monde. Les déficits de l'immunité innée concernent les fonctions phagocytaires, le système du complément, les réponses cytokiniques et l'activité fonctionnelle des lymphocytes *natural killers* (NK). Les déficits de l'immunité adaptative concernent les réponses anticorps chez le nouveau-né qui sont partiellement compensées par le transfert transplacentaire des anticorps maternels à partir de la 32^e semaine de gestation. Le déficit de l'immunité cellulaire est associé à un risque infectieux vis-à-vis principalement des pathogènes à réplication intracellulaire, ce qui explique la sévérité des infections par les virus, en particulier du groupe herpès. Conséquence de l'immaturité immunitaire, l'efficacité de nombreux vaccins en période néonatale est limitée. L'immunodéficience globale s'accompagne d'une incidence élevée de manifestations immunopathologiques dont les fœtopathies à CMV et les entérocrites ulcéro-nécrosantes sont des exemples. Enfin, l'immunodéficience physiologique expose au risque de sous-diagnostiquer les déficits immunitaires congénitaux.

Mots clés : Immunité ; Immaturité immunitaire néonatale ; Immunité humorale et cellulaire ; Anticorps ; Immunité innée ; Vaccination

Abstract

An acute transition from normally sterile intra-uterine environment to a world containing a myriad of antigens occurs at birth. Deficiency in both innate and adaptive immune responses in neonates likely creates conditions favourable for preventing exacerbated inflammatory reactions and for acquisition of tolerance to food antigens and probiotic flora. As a consequence, neonates are at high risk of overwhelming infections that are

responsible for more than four millions deaths per year in the world. Among components of the innate compartment, deficiency in phagocytic functions, complement protein levels, cytokine responses and natural-killer cell functions are well described. With regard to adaptative immunity, deficient antibody responses are partly compensated by maternal immunoglobulin transfer which starts at 32 weeks of gestation. Alteration of cellular immunity is responsible for severity of infections mostly involving intracellular pathogens among which severity of herpes virus infection is an emblematic example. Poor responses to most vaccines limit their usage in neonates. Protection can be optimized by maternal antibody transfer following mother vaccination during pregnancy. Paradoxically, immunopathology related to infection – such as CMV foetopathy and necrotizing enterocolitis – is exacerbated in early life. In the context of physiological alteration of immunity, inherited pathological immune deficiencies may be misdiagnosed in neonates.

Keywords: Immunity; Innate and adaptative immune responses; Immune deficiency; Antibodies; Vaccination

3.1 Immunité innée

3.1.1 Barrières cutané-muqueuses

Dans la période postnatale précoce, l'exposition à l'environnement extra-utérin entraîne une réorganisation fonctionnelle des épithéliums cutané-muqueux. L'acidification et le développement de la couche cornée de la peau, précoces chez le nouveau-né à terme, sont retardés chez le prématuré, favorisant les infections percutanées. La fragilité du revêtement cutané est partiellement compensée par des substances à activité antimicrobienne contenues dans le vernix caseosa et la sécrétion de β -défensines en concentration supérieure à l'adulte. Dans les jours qui suivent la naissance, la flore commensale cutané-muqueuse se met en place. L'exposition à cet environnement microbien cutané et intestinal favorise la maturation du système immunitaire [1].

3.1.2 Immunité innée

L'immunité innée intervient dès la naissance, indépendamment des antigènes et de l'immunité adaptative, avec de nombreuses interactions entre les deux. Elle constitue la première ligne de défense du système immunitaire. Outre les cellules épithéliales cutané-muqueuses, de multiples composants de l'immunité innée sont quantitativement et/ou qualitativement déficients chez le nouveau-né comparativement à l'adulte [2] : système du complément, protéines et peptides à activité antimicrobienne (APP, *antimicrobial proteins and peptides*) – dont les taux sont inférieurs à ceux de l'adulte – cellules du système phagocytaire (neutrophiles, monocytes/macrophages et cellules dendritiques) et lymphocytes *natural killers* (NK). Les faibles concentrations de complément et d'AAP favorisent les infections par des pathogènes à réplication extracellulaire [3,4]. La concentration des neutrophiles (PN) dans la circulation est normale, voire augmentée les premiers jours de vie, par rapport à l'adulte. La moindre capacité de mobilisation des PN à partir des réserves médullaires est plus prolongée, responsable de neutropénies au cours des infections bactériennes sévères et contrastant avec les hyperleucocytoses à

PN observées chez l'adulte [5]. Bien qu'un effet bénéfique de transfusions de granulocytes ait été rapporté [6], les difficultés à obtenir des produits sanguins histocompatibles et les effets adverses de ces transfusions limitent leur utilisation. L'administration de facteurs stimulant leur production et leur libération par la moelle dont le GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) n'a pas fait la preuve de son efficacité clinique malgré un réel effet sur le nombre de PN [7]. À ce déficit quantitatif, s'ajoute une moindre efficacité fonctionnelle en termes de phagocytose et d'activité bactéricide. Les PN jouent un rôle essentiel dans les défenses contre des pathogènes à réplication extracellulaire ; leurs altérations qualitatives participent à la susceptibilité particulière des nouveau-nés aux infections à staphylocoques, streptocoques et bacilles Gram négatif.

Les défenses de l'immunité innée ciblant les pathogènes à réplication intracellulaire (en particulier les virus) font appel aux lymphocytes NK qui ont la capacité de tuer naturellement les cellules infectées par des virus. Le nombre de lymphocytes NK chez le nouveau-né est normal ; toutefois, leur activité fonctionnelle est diminuée de 50 % comparativement à celle de l'adulte [8].

3.1.3 Les récepteurs de type Toll (Toll-Like récepteurs, TLR) à l'interface de l'immunité innée et de l'immunité adaptative

L'identification récente des récepteurs de type TLR a permis une meilleure compréhension des interactions entre immunités innée et adaptative et a constitué une avancée majeure en immunologie [9]. Les TLR sont exprimés à la surface des cellules épithéliales et des cellules présentatrices d'antigène (CPA). Ils interagissent avec des structures conservatives des pathogènes. L'activation et la différenciation des CPA aboutissent à l'amplification de leurs fonctions de présentation d'antigène et de sécrétion de cytokines. Il existe, chez le nouveau-né une atténuation globale des réponses via les TLR par rapport à l'adulte. Ainsi, l'activation des TLR 2, 3 et 9 – impliqués dans les réponses immunitaires contre les virus et les pathogènes à réplication intracellulaire – entraîne, chez le nouveau-né, une production moindre des interférons de type I (α et β) (Tableau 3.1).

Les réponses cytokiniques pro-inflammatoires (IL12, TNF α , IL8 et IL1 β) des CPA au lipopolysaccharide (LPS) des germes encapsulés sont également déficitaires [10,11]. Les nouveau-nés à terme compensent partiellement ce déficit par une sécrétion d'IL23 à des taux physiologiques [8] alors que les prématurés en sont, en revanche, profondément déficients. Cette situation contribue à la diminution des réponses immunitaires impliquées dans les défenses contre des germes à réplication intracellulaire et participant à l'intégrité des barrières muqueuses ; ces réponses sont relativement peu altérées chez les prématurés.

3.2 Immunité humorale adaptative

3.2.1 Immunité humorale vis-à-vis d'antigènes protéiques

L'immunité adaptative constitue la deuxième ligne de défense. Elle est déclenchée par les antigènes et conduit à l'activation sélective des lymphocytes B et T spécifiques des antigènes auxquels les individus sont exposés, ce qui induit une protection

Tableau 3.1 **Déficit global de l’immunité à la naissance, d’après Turvey et Broide [12]**

Barrières anatomiques et physiologiques	Immunité innée	Immunité adaptive
<ul style="list-style-type: none">• Peau<ul style="list-style-type: none">- Prématuré ++• Poumons<ul style="list-style-type: none">- clearance ciliaire faible• Estomac<ul style="list-style-type: none">- pH gastrique alcalin- absence de destruction microbienne• Larmes et salive<ul style="list-style-type: none">- faible concentration de lysozyme	<ul style="list-style-type: none">• Niveau cellulaire<ul style="list-style-type: none">- réduction activité fonctionnelle macrophages, lymphocytes NK- défaut de signalisation TLR 2, 4, 9• Niveau humoral<ul style="list-style-type: none">- Ac d’origine maternelle, à partir de 32 SA• taux bas de<ul style="list-style-type: none">- LPS ; AMP ; MBL- Complément (CH 50 = 50 %)	<ul style="list-style-type: none">• Niveau cellulaire<ul style="list-style-type: none">- diminution des réponses T cytokiniques• Niveau humoral<ul style="list-style-type: none">- diminution de la réponse anticorps- implication sur calendrier vaccinal

Abréviations : TLR : Toll-like-receptors ; LPS : lipopolysaccharide ; AMP : antimicrobial peptides ; MBL : mannose binding lectin ; Ac : anticorps ; SA : semaines d’aménorrhée

dont le mécanisme est à la base des vaccinations. L’immunité adaptative humorale est associée à la sécrétion d’immunoglobulines (Ig) par les lymphocytes B et l’immunité adaptative cellulaire dépend des lymphocytes T-CD4, appelés « helper » (Th) et des lymphocytes T-CD8, appelés cytotoxiques (CTL). Un déficit congénital de tous les constituants de l’immunité adaptative est responsable à la fois de la sévérité des infections et de la faible efficacité de la plupart des vaccins [13].

Les réponses anticorps (Ac) sont déficientes chez le nouveau-né. Leur production, en cas d’infection, est retardée, moins intense et plus courte que chez l’adulte. Les sous-classes d’IgG ont une distribution distincte avec un déficit prédominant en IgG2. Les affinités et diverses spécificités des Ig sont également moindres. Ce déficit de l’immunité humorale explique également la susceptibilité particulière aux infections et l’inefficacité de la plupart des vaccins [14]. À la naissance, les IgG sont d’origine maternelle. Leur transfert débute dès la 13^e semaine de la gestation avec un accroissement continu de la 17^e à la 41^e semaine de gestation. Le taux est 5 % à 10 % du taux maternel à 17–22 semaines, 50 % à 28–32 semaines et excède généralement de 20 % à 30 % le taux maternel à terme. La protection par les Ac maternels est diminuée, voire absente chez les prématurés ; l’intensité du déficit est inversement corrélée à l’âge gestationnel. Ces Ac apportent une protection passive aux nouveau-nés et aux nourrissons au cours des 6 premiers mois de vie. La durée de cette immunité passive dépend de celle des IgG et est sélective, protégeant l’enfant uniquement contre des pathogènes vis-à-vis desquels la mère est elle-même immunisée. Lorsque le taux d’IgG maternelles est anormalement élevé, leur concentration chez le nouveau-né est inférieure à celle de sa mère. Cette observation a été rapportée pour les Ac spécifiques du virus *Herpes simplex*, les antigènes tétaniques, et ceux de *Streptococcus pneumoniae* [15].

L'allaitement maternel, par le biais des Ig contenues dans le lait, prolonge cette protection en apportant non seulement des IgG mais également des IgA dont le déficit est profond en période néonatale ; il contribue ainsi à assurer une protection muqueuse.

Le déficit intrinsèque des réponses vaccinales des nouveau-nés est majoré par la présence d'Ac maternels mais une augmentation des doses antigéniques est en règle générale suffisante pour compenser cet effet négatif. Les nouveau-nés de mères vaccinées contre la grippe ont une probabilité moindre de 45 % à 48 % d'être hospitalisés pour infection grippale que les nouveau-nés de mères non vaccinées [16]. La vaccination maternelle contre *Bordetella pertussis* protège également leur nouveau-né contre la coqueluche. Aujourd'hui, les vaccinations au cours de la grossesse contre le tétanos, la grippe et la coqueluche sont recommandées (stratégie du *cocooning*). De nouveaux vaccins destinés aux femmes enceintes contre le streptocoque B et le virus respiratoire syncytial sont en cours de développement [17].

3.2.2 Immunité humorale vis-à-vis d'antigènes polysaccharidiques

Les réponses T-indépendantes (TI) sont dirigées contre des antigènes de deux types. Les TI-1 induisent la prolifération et la différenciation des lymphocytes B chez les nouveau-nés comme chez les adultes. Les TI-2 n'induisent des réponses qu'après l'âge de 2 ans. Les TI-2 incluent les réponses au LPS composant de la paroi de certaines bactéries dont *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitis* et *Haemophilus influenzae*, expliquant la grande susceptibilité des nouveau-nés à ces infections [18].

3.2.3 Particularité des réponses cytokiniques chez le nouveau-né

Alors que les réponses Ac jouent un rôle déterminant dans la protection contre des pathogènes à réplication extracellulaire, les réponses cellulaires TCD4, en particulier T helper1 (Th1), et TCD8 ont un rôle critique dans les infections par des pathogènes à réplication intracellulaire. Dans ces infections, les Ac neutralisants ne servent en effet que d'appoint en s'opposant à la pénétration des pathogènes dans les cellules cibles. Le déficit des réponses cytokiniques (IFN γ principalement) et/ou proliférative ex vivo des T CD4 est attribué au déficit fonctionnel des CPA et à des facteurs intrinsèques dont l'hyperméthylation du promoteur proximal du gène de l'IFN γ . CD40L, une molécule d'activation impliquée à la fois dans les réponses Ac et cellulaires, est également exprimée de façon réduite par les CD4 du nouveau-né [19].

Les T helper sont séparés en Th1 et Th2 [20]. Les Th1 sécrètent de l'IFN γ et sont impliqués dans les défenses contre des pathogènes à réplication intracellulaire. Les Th2 sécrètent de l'IL4 et de l'IL13 et participent aux réponses immunes dirigées contre les parasites ; ils sont également responsables des réactions allergiques. Il existerait une déviation des réponses néonatales en faveur d'un profil Th2 [21]. Des virus tels que les VIH, CMV, HSV2 et VRS et certaines bactéries à réplication intracellulaire dont *Mycobacterium tuberculosis* sont responsables d'infections plus sévères et/ou plus rapidement évolutives chez les nouveau-nés comparativement aux adultes [22]. Le CMV est le virus le plus souvent en cause dans les infections congénitales, affectant 0,2 % des nouveau-nés dans les pays industrialisés et jusqu'à 3 % des nouveau-nés dans les pays émergents (Chapitre 12). Dans les fœtopathies à CMV, les réponses IL2

et IFN γ des TCD4 sont diminuées. Chez les nouveau-nés, contrairement à l'adulte, l'infection herpétique est grave. Ces particularités cliniques sont à rapprocher des particularités immunologiques [23].

La tuberculose congénitale et la primo-infection tuberculeuse postnatale ont un risque accru de progression vers une tuberculose maladie. Une diminution des réponses d'hypersensibilité retardée est suggérée par la négativité de tests cutanés chez une proportion importante (jusqu'à 40 %) des nouveau-nés infectés. Toutefois, les réponses vaccinales à la naissance induisent une puissante réponse Th1 au BCG [24] associée à une protection contre les formes disséminées des tuberculoses maladies [25].

3.2.4 Ontogenèse des lymphocytes T régulateurs

Une sous-population lymphocytaire T CD4 d'origine thymique joue un rôle critique dans la régulation des réponses immunitaires. Ces CD4 régulateurs (T reg) préviennent les réponses auto-immunes et limitent les réactions inflammatoires excessives lors d'infection. Ils agissent par contact direct et par la sécrétion des cytokines immunosuppressives IL10 et TGF β . Le pourcentage des T reg dans le sang, à la naissance, est inversement proportionnel à l'âge gestationnel [26]. Contrairement à l'adulte, les T reg migrent préférentiellement vers le tube digestif jusqu'à l'âge de 18 mois, ce qui favoriserait l'acquisition d'une tolérance vis-à-vis des protéines alimentaires et de la flore intestinale.

3.3 Immunopathologie

La réponse immunitaire elle-même est la principale cause des signes cliniques au cours des infections. Un des paradoxes de ces réponses, dans la période néonatale, est l'association d'une réponse immune déficiente et d'une symptomatologie clinique excessive. Plusieurs hypothèses ont été proposées :

- une moindre réponse aux pathogènes pourrait entraîner une charge microbienne excessive activant de façon inappropriée le système immunitaire qui, à son tour, engendrerait des dégâts collatéraux et/ou ;
- un déficit des mécanismes de régulation résulterait en un accroissement des manifestations immunopathologiques par défaut d'activité des T reg ;
- l'IL23, sécrétée par les Th17, pourrait être produite en excès.

3.4 Explorations immunitaires devant une infection néonatale « inhabituelle »

Des infections sont inhabituelles chez le nouveau-né par leur sévérité, leur localisation, leur récurrence et/ou la nature des germes en cause (infections opportunistes). Elles peuvent être la conséquence d'un sérotype ou d'un clone bactérien hypervirulent – clone ST-17 du SGB, sérotype K1 d'*E. coli* – ou être révélatrices d'un déficit immunitaire (DI) congénital qui risque d'être sous-diagnostiqué en raison de leur faible incidence (environ 1/5000 naissances). Les DI congénitaux les plus sévères

sont à révélation très précoce, et les formes à révélation néonatales peuvent être mortelles en l'absence de traitement. Une consanguinité ou des antécédents de décès par infection dans la famille ou plus rarement une dysmorphie peuvent orienter le diagnostic. Ce sont principalement les DI combinés sévères (lymphocytes T et B, voire NK) et les agranulocytoses. La maladie de Di Georges peut également avoir une révélation néonatale facilitée par des signes non immunologiques associés (cardiopathie, hypocalcémie).

Dans ces cas, les examens biologiques de première intention incluent au minimum une NFS (avec étude de la morphologie des plaquettes) et un dosage des IgM plasmatiques ; les taux d'IgG n'ont pas de valeur diagnostique avant l'âge de trois mois puisqu'elles sont transmises par la mère. Une radiographie du thorax permet d'analyser l'image thymique. Selon la normalité ou non des résultats de ces analyses simples, des investigations seront orientées en fonction d'un arbre décisionnel proposé par le Centre national de référence des déficits immunitaires primitifs (CEREDIH : www.ceredih.fr).

Points forts

- Toutes les fonctions immunitaires sont diminuées chez le nouveau-né comparativement à l'adulte.
- La raison d'être de ce déficit serait :
 - de limiter des réactions inflammatoires excessives lors de la transition du milieu intra-utérin stérile à un milieu contenant des myriades de microbes ;
 - de favoriser l'acquisition d'une tolérance à l'égard des antigènes alimentaires et à la flore probiotique.
- Il en résulte :
 - des réponses vaccinales limitées nécessitant de différer la plupart des vaccins au-delà des premiers mois de vie ;
 - un risque infectieux accru responsable d'une mortalité n'épargnant pas les pays économiquement les plus favorisés.
- Les immunoglobulines G maternelles transmises par voie placentaire au cours du troisième trimestre de la grossesse protègent partiellement le nouveau-né contre les infections et leur effet est renforcé par les IgA du lait maternel.
- Ce déficit immunitaire physiologique ne doit pas masquer un déficit immunitaire congénital.

Références

- [1] Battersby AJ, Gibbons DL. The gut mucosal immune system in the neonatal period. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:414–21.
- [2] Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol* 2007;7:379–90.
- [3] Davis CA, Vallota EH, Forristal J. Serum complement levels in infancy: age related changes. *Pediatr Res* 1979;13:1043–6.
- [4] Strunk T, Doherty D, Richmond P, et al. Reduced levels of antimicrobial proteins and peptides in human cord blood plasma. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F230–1.
- [5] Carr R. Neutrophil production and function in newborn infants. *Br J Haematol* 2000;110:18–28.

- [6] Pammi M, Brocklehurst P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD003956.
- [7] Carr R, Brocklehurst P, Dore CJ, Modi N. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor administered as prophylaxis for reduction of sepsis in extremely preterm, small for gestational age neonates (the PROGRAMS trial): a single-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:226–33.
- [8] Kohl S, West MS, Loo LS. Defects in interleukin-2 stimulation of neonatal natural killer cytotoxicity to herpes simplex virus-infected cells. *J Pediatr* 1988;112:976–81.
- [9] Maisonneuve C, Bertholet S, Philpott DJ, De Gregorio E. Unleashing the potential of NOD- and Toll-like agonists as vaccine adjuvants. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111:12294–9.
- [10] De Wit D, Tonon S, Orlislagers V, et al. Impaired responses to toll-like receptor 4 and toll-like receptor 3 ligands in human cord blood. *J Autoimmun* 2003;21:277–81.
- [11] Levy E, Xanthou G, Petrakou E, et al. Distinct roles of TLR4 and CD14 in LPS-induced inflammatory responses of neonates. *Pediatr Res* 2009;66:179–84.
- [12] Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 suppl. 2):S24–32.
- [13] PrabhuDas M, Adkins B, Gans H, et al. Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines. *Nat Immunol* 2011;12:189–94.
- [14] Hodgins DC, Shewen PE. Vaccination of neonates: problem and issues. *Vaccine* 2012;30:1541–59.
- [15] Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol* 2012;985646.
- [16] Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359:1555–64.
- [17] Lindsey B, Kampmann B, Jones C. Maternal immunization as a strategy to decrease susceptibility to infection in newborn infants. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:248–53.
- [18] Rijckers GT, Sanders EA, Breukels MA, Zegers BJ. Infant B cell responses to polysaccharide determinants. *Vaccine* 1998;16:1396–400.
- [19] Adkins B. T-cell function in newborn mice and humans. *Immunol Today* 1999;20:330–5.
- [20] Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989;7:145–73.
- [21] Halonen M, Lohman IC, Stern D, et al. Th1/Th2 patterns and balance in cytokine production in the parents and infants of a large birth cohort. *J Immunol* 2009;182:3285–93.
- [22] Marchant A, Goldman M. T cell-mediated immune responses in human newborns : ready to learn? *Clin Exp Immunol* 2005;141:10–8.
- [23] Muller WJ, Jones CA, Koelle DM. Immunobiology of herpes simplex virus and cytomegalovirus infections of the fetus and newborn. *Curr Immunol Rev* 2010;6:38–55.
- [24] Marchant A, Goetghebuer T, Ota MO, et al. Newborns develop a Th1-type immune response to *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin vaccination. *J Immunol* 1999;163:2249–55.
- [25] Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006;367:1173–80.
- [26] Takahata Y, Nomura A, Takada H, et al. CD25 + CD4+ T cells in human cord blood: an immunoregulatory subset with naive phenotype and specific expression of forkhead box p3 (Foxp3) gene. *Exp Hematol* 2004;32:622–9.

Manifestations cliniques des infections néonatales

4

Clinical manifestations of neonatal infections

Yannick Aujard

Pôle de périnatalogie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

mail : yannick.aujard@rdb.aphp.fr

Résumé

Les signes cliniques des infections néonatales sont peu spécifiques et les antécédents maternels sont inconstants. Les principaux facteurs de risque des infections materno-fœtales (IMF) sont une rupture prolongée des membranes, une prématurité, une colonisation par un germe pathogène de la flore rectovaginale – principalement le streptocoque B (SGB) –, et des signes maternels de chorioamnionite ou d'infection systémique. À la naissance, une détresse respiratoire, des troubles hémodynamiques centraux ou périphériques, une hépatomégalie sont autant de signes justifiant un bilan biologique. La fièvre est le signe d'appel le plus fréquent des infections tardives, contrairement aux IMF. Les infections nosocomiales sont souvent révélées par des modifications de la coloration cutanée, un geignement, un météorisme abdominal. Dans un contexte infectieux, des signes neurologiques font éliminer une localisation méningée. Une surveillance clinique simple permet le dépistage précoce d'une modification clinique potentiellement révélatrice de sepsis, en maternité et en néonatalogie.

Mots clés : Infections ; Nouveau-né ; Facteurs de risque ; Signe clinique

Abstract

Clinical manifestations of neonatal sepsis are non-specific. Maternal signs of infections are inconstant. Main risk factors of early-onset sepsis (EOS) are prolonged rupture of membranes, maternal systemic infection or chorioamnionitis, prematurity, rectovaginal colonization by pathogens – mainly group B *Streptococcus*. At birth, respiratory distress, peripheral or central haemodynamic troubles, hepatomegaly are clinical indications for a biological sepsis screening. Fever is rare in EOS but is the most frequent sign of primitive late-onset sepsis. Nosocomial infections are suspected because of abnormal skin coloration, grunting, abdominal distention. In the infectious context, neurological sign needs to exclude meningeal localisation. A clinical monitoring in maternity wards and neonatology units can provide a “trigger” score in detecting unwell and potentially infected neonates.

Keywords: Sepsis; Newborn; Risk factors; Clinical manifestations

Les signes cliniques en faveur d’une infection néonatale bactérienne sont assez sensibles mais peu spécifiques. Ce défaut de spécificité explique l’excès thérapeutique mondial d’antibiothérapie chez les nouveau-nés suspects d’infection bactérienne dans les premières heures et les premiers jours de vie. Évoquer un diagnostic d’infection et traiter par excès sont expliqués par la crainte médicale et médicolégale des conséquences d’un retard au traitement. Cet excès est partiellement corrigé par les résultats biologiques initiaux, en s’aidant, en particulier, de leur valeur prédictive négative (Chapitre 5). Avec ou sans facteur de risque maternel, un signe clinique anormal – en particulier une détresse respiratoire – peut révéler une infection dans les premières minutes à heures de vie ou être sans rapport avec un processus infectieux. Pris isolément, la spécificité de chaque signe est médiocre. La difficulté diagnostique provient également de l’intrication, au cours des premières heures de vie, des modifications cliniques physiologiques induites par l’adaptation cardiorespiratoire à la vie extra-utérine, période au cours de laquelle le nouveau-né est instable. Les principaux signes en faveur d’une infection sont résumés dans les [Tableaux 4.1.](#) et [4.2.](#) Ils sont détaillés en fonction des circonstances de survenue : infection précoce ou materno-fœtale, infection tardive primitive et infection nosocomiale, ainsi que chez le prématuré.

4.1 Infections materno-fœtales

4.1.1 Signes cliniques des infections materno-fœtales

Quel que soit l’agent microbien en cause, il n’existe pas de signe clinique spécifique d’infections materno-fœtales (IMF). Les données anamnestiques maternelles sont inconstantes et, même lorsqu’elles traduisent une infection maternelle, locale

Tableau 4.1 Signes cliniques évocateurs d’infections materno-fœtales (IMF)

Anamnèse	Signes cliniques
Fièvre maternelle > 38°C Tachycardie fœtale Douleur utérine Coloration du liquide amniotique RPDE > 18 h RPM Antibiothérapie maternelle Infections néonatales invasives lors d’une grossesse précédente	Prématurité inexpliquée Détresse vitale (hémodynamique, respiratoire) avec ou sans assistance respiratoire Hépatomégalie, splénomégalie Ictère avant H24 Météorisme abdominal Troubles neurologiques (hyporéactivité, mouvements anormaux, convulsions) Purpura Anomalies thermiques (fièvre > 37,5–38°C ; hypothermie < 36°C) Troubles digestifs (refus d’alimentation, vomissements) Signes focaux d’infections (peau, articulations)

RPDE : rupture de la poche des eaux ; RPM : rupture prématurée des membranes.

Tableau 4.2 Sensibilité des principaux signes cliniques d'infection néonatale bactérienne

Signes cliniques	Sensibilité
Détresse respiratoire	33–43 %
Apnées/bradycardies	19–36 %
Hypotension artérielle	22 %* versus 23 %**
Augmentation du temps de recoloration cutanée	22 % versus 44 %
Fièvre	12 %* versus 1 %**
Hypo-/hyperthermie	3,4–51 %
Purpura	26 %
Augmentation du foie/de la rate	33 %
Météorisme abdominal	17 %
Refus du biberon/vomissements	25–28 %
Hypotonie/hyporéactivité	25–48 %
Irritabilité	16 %
Cyanose	24 %
Ictère	35 %

*nouveau-né à terme; **prématuré.

ou systémique, celle-ci ne se complique pas obligatoirement d'infection néonatale [1–3]. Les signes évocateurs de chorioamniotite sont : fièvre (38,5–39°C), sensibilité/douleurs utérines, liquide amniotique teinté et tachycardie fœtale. Une rupture prolongée de la poche des eaux accroît le risque d'IMF avec un *odd ratio* (OR) = 5,9–7,2 pour une durée supérieure à 18 h et un OR = 26,2 si elle est supérieure à 20 h [3,4]. Les signes cliniques d'infection chez le nouveau-né sont reconnus dans les 24 à 48 premières heures de vie, mais ils sont, en réalité, souvent présents dès la naissance. Les plus fréquents sont une détresse respiratoire avec signes de lutte, un météorisme abdominal et des anomalies de la circulation périphérique, avec allongement du temps de recoloration cutanée, ou centrale avec hypotension et tachycardie, souvent associés à un teint gris. L'ictère précoce, avant H24, est rare. Le purpura est en règle associé à une thrombopénie compliquant l'infection. L'hépatomégalie est inconstante de même que la splénomégalie, plus fréquente dans les infections virales que dans les infections bactériennes. À ces signes classiques, deux autres marqueurs ont été récemment ajoutés : un profil anormal du rythme cardiaque – avec une perte de variabilité et des décélérations transitoires [5] ; une saturation transcutanée en oxygène (SaO₂) inférieure à 95 % avant 12 h de vie et sans amélioration 2 h plus tard [6]. La SaO₂ permet de détecter les cardiopathies congénitales cyanogènes ; elle est pathologique dans 0,8 % des cas mais 41 % d'entre eux révèlent une infection avec ou sans localisation pulmonaire.

Ces anomalies ne sont pas spécifiques car elles peuvent s'observer au cours des souffrances neurologiques, de certains troubles congénitaux du métabolisme, en particulier ceux associés à une acidose. La fièvre est rare mais est un signe d'alerte, en particulier lorsqu'elle est supérieure à la fièvre maternelle éventuelle.

4.1.1.1 *Détresses respiratoires d'origine infectieuse*

Elles traduisent habituellement une atteinte parenchymateuse pulmonaire et plus rarement une atteinte des voies aériennes supérieures. L'expression clinique des pneumopathies congénitales est une polypnée associée à des signes de lutte (score de Silverman). Elles se compliquent d'hypoxémie dont l'importance, évaluée par la SaO_2 , est variable : inférieure à 90–92 %, elle implique une supplémentation nasale en oxygène. Les signes radiologiques les plus évocateurs d'infection sont des opacités micro- et macronodulaires réparties irrégulièrement dans les deux champs pulmonaires ; les images de foyer sont rares. Toutefois, ces infections pulmonaires peuvent avoir une traduction radiologique trompeuse, évoquant un retard de résorption, une inhalation de liquide amniotique, voire une maladie des membranes hyalines [7]. L'atteinte parenchymateuse peut s'associer à une atteinte pleurale, sous forme de ligne bordante ou d'épanchement plus important réalisant, au maximum, un aspect de poumon(s) opaque(s). Les abcès pulmonaires sont exceptionnels dans les premiers jours de vie. Les laryngites néonatales sont rares, d'origine virale (herpès) ou bactérienne (*Haemophilus*, pneumocoque). Elles se traduisent par une détresse respiratoire associée à un tirage sus-sternal et une modification des cris [8].

4.1.1.2 *Hypoxémie réfractaire*

Conséquence d'une hypertension artérielle pulmonaire, l'infection, en particulier à SGB, en est la cause la plus fréquente [9]. Elle est associée, ou non, à des anomalies pulmonaires parenchymateuses sur la radiographie. L'hypoxémie est résistante à l'oxygénothérapie. Le diagnostic repose sur l'échocardiographie qui confirme le niveau élevé de résistances pulmonaires. L'évolution est péjorative en l'absence de traitement spécifique – monoxyde d'azote, hyperventilation, associée à l'antibiothérapie.

4.1.1.3 *Choc septique [10,11]*

Le choc infectieux est moins fréquent que la tachycardie avec ou sans hypotension ; il est secondaire à une incompetence myocardique que met en évidence l'échocardiographie ; les résistances vasculaires sont souvent normales, voire élevées, au début du choc, puis rapidement effondrées. Les troubles tensionnels s'associent à un allongement du temps de recoloration cutané, une polypnée, une oligurie et une hyporéactivité. Le choc s'observe avec tous les germes, cocci Gram positif et entérobactéries. Son évolution, malgré un traitement anti-infectieux précoce, est souvent rapidement fatale, ce qui, dans ce cas, fait évoquer une souche bactérienne hypervirulente et/ou des troubles de l'immunité plus souvent innée qu'acquise (Chapitre 3).

4.1.1.4 *Détresse neurologique*

Les signes neurologiques sont très inconstants dans les premières heures d'une IMF. Ce sont des troubles de la réactivité, des mouvements anormaux, des convulsions, des anomalies du tonus, un mauvais contact, des réflexes archaïques dissociés [12]. Ces signes, dans un contexte clinicobiologique de sepsis, font évoquer une méningite

et implique de réaliser une ponction lombaire ; toutefois, 30 % des méningites bactériennes néonatales ne présentent pas de signe neurologique [13]. Le diagnostic précoce de méningite, outre son impact thérapeutique et son intérêt pronostique, permet d'établir un protocole ciblé de surveillance basé sur l'évolution clinique dépistant des mouvements anormaux, des troubles de conscience, une instabilité hémodynamiques, des signes d'inconfort et de douleur. Les complications, en particulier les convulsions, sont en effet fréquentes et la mortalité reste élevée (Chapitre 8).

Les difficultés du diagnostic précoce des IMF ont fait proposer des scores diagnostiques, associant des paramètres cliniques et biologiques, dont la spécificité est meilleure que celle d'un seul paramètre. C'est la combinaison de ces paramètres et surtout leur évolution au cours des 24 à 48 premières heures de vie qui – associées aux résultats bactériologiques – permettent de confirmer ou d'infirmer la suspicion diagnostique initiale, et donc de débiter puis de poursuivre ou d'arrêter l'antibiothérapie (Chapitre 5) [2].

Chez les nouveau-nés proches du terme et à terme et initialement asymptomatiques, une grille de surveillance, dans les premières heures de vie (à la naissance puis H1, H2, H4, H6, H8, H10 et H12), à l'aide d'indicateurs simples codés de 0 à 3 – température, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, existence ou non d'une détresse respiratoire, niveau de conscience/réactivité, glycémie évaluée à la bandelette – permet d'objectiver rapidement une détérioration et donc un risque infectieux [14].

4.1.2 Infections materno-fœtales chez le prématuré

Les nouveau-nés prématurés cumulent les facteurs de risque d'infection que sont le faible transfert transplacentaire des IgG et surtout l'infection ovulaire primitive (chorioamniotite) (Chapitre 1). La prématurité s'associe à un risque accru d'IMF dont la fréquence est multipliée par 20 chez le prématuré de moins de 32 semaines (RR = 3,1 ; IC 95 % [1,4–7,0]) [3]. La fréquence des IMF à SGB est dix fois plus élevée chez le prématuré de moins de 1500 g qu'à terme [3,4]. Aux signes cliniques habituels des IMF, il faut donc y associer la prématurité asymptomatique. La difficulté diagnostique est accrue chez le prématuré en raison de la fréquence des pathologies non infectieuses en particulier respiratoires.

4.2 Infections tardives primitives

Les signes les plus fréquents en faveur d'une infection bactérienne sont la fièvre, plus fréquente que l'hypothermie, quel qu'en soit le degré, et les troubles du comportement : refus ou mauvaise prise des biberons, enfant décrit comme fatigué, endormi, dont le comportement a changé. Un ictère qui, au lieu de disparaître, s'est aggravé. Ces signes sont habituellement reconnus par les parents qu'il ne faut pas faussement rassurer car ils peuvent révéler une infection bactérienne, systémique [15] – avec ou sans atteinte méningée – ou focale, en particulier urinaire, cutanée ou ostéo-articulaire. Ces infections tardives sont le plus souvent virales, respiratoires ou digestives.

La détresse respiratoire est de gravité variable, avec ou sans hypoxémie, et peut s'associer à des apnées centrales [16]. Les infections digestives à rotavirus peuvent rester a-/pauci-symptomatiques mais se révèlent habituellement par une hyporéactivité, une intolérance digestive puis des vomissements et une diarrhée avec un risque élevé de déshydratation [17,18].

Ces infections tardives, surtout lorsqu'elles surviennent dans un contexte fébrile, impliquent l'envoi de l'enfant aux urgences et la réalisation d'un bilan infectieux incluant un PL, qu'il y ait ou non des signes neurologiques.

4.3 Infections nosocomiales

Elles se révèlent cliniquement par une modification de l'état clinique antérieur. Les signes les plus fréquents sont une modification de la fréquence cardiaque – brady-/tachycardie, une hypotension, un météorisme abdominal, une dégradation de la coloration avec un allongement du temps de recoloration cutané [19]. L'hépatomégalie, la splénomégalie et une aggravation d'un ictère sont rares dans ce contexte. L'hyperglycémie (bandelette), conséquence indirecte de l'acidose, est fréquente. La constatation de ces anomalies impose un bilan clinicobiologique complété par une radiographie pulmonaire et un ASP à la recherche de signes d'entéropathie, voire d'entérocolite [20].

4.4 Infections bactériennes versus infections virales

Cliniquement, certains signes cliniques sont plus évocateurs d'une infection virale que d'une infection bactérienne : éruption cutanée – quelle qu'en soit la nature –, signes neurologiques – essentiellement troubles de la réactivité et du tonus dans un contexte peu fébrile –, diarrhée, détresse respiratoire avec râles bronchiques. En revanche, une fièvre de plus de 38,5°C est en faveur d'une infection bactérienne. Les signes cliniques d'infection en fonction des localisations sont détaillés au Chapitre 7 et en fonction des agents pathogènes aux Chapitres 9 à 11.

Conclusion

Les circonstances cliniques révélatrices d'une infection néonatale sont variables. Les IMF sont symptomatiques à la naissance ou dans les heures qui suivent. Les premiers signes cliniques sont plus prédictifs d'une IMF que les antécédents maternels [21]. Quels que soient le/s signes cliniques pathologiques et, en raison de leur faible spécificité, un bilan biologique est nécessaire. En maternité comme en néonatalogie, la mise en place d'un protocole de surveillance clinique, dont le but est de dépister les signes d'infection, est incontournable. En cas de sortie précoce, une information maternelle complétée, idéalement, par une visite à domicile précoce, a pour buts d'identifier les modalités d'adaptation de la mère et de l'enfant mais aussi de vérifier l'absence de signe pathologique révélateur d'une infection.

Les infections primitives tardives sont faciles à évoquer si la fièvre est révélatrice. Elles associent souvent des troubles du comportement et/ou de la réactivité, qui, lorsqu'ils surviennent, avec ou sans modification thermique, font évoquer une infection. Les premiers signes d'infection nosocomiale ne sont pas spécifiques mais toute modification clinique observée chez un nouveau-né hospitalisé implique d'éliminer une infection.

Le diagnostic clinique entre infection bactérienne et virale reste difficile. En faveur d'une infection bactérienne (ou mycosique) précoce, on retrouve une détresse respiratoire, des troubles hémodynamiques. Une infection virale postnatale est surtout évoquée devant des signes respiratoires ou digestifs dans un contexte épidémique. Une des plus grandes difficultés reste le diagnostic clinique d'infection herpétique en l'absence de signes cliniques muco-cutanés spécifiques.

Points forts

- Signes cliniques en faveur d'une infection bactérienne néonatale :
 - détresse respiratoire dont geignement ;
 - troubles hémodynamiques périphériques et centraux ;
 - ictère précoce.
- Signes en faveur d'une infection virale néonatale :
 - ictère persistant ou qui s'aggrave ;
 - éruption ;
 - purpura ;
 - hépato-splénomégalie.

Références

- [1] Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:953–9.
- [2] Bedford-Russell A, Kumar R. Early onset sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F350–4.
- [3] Oh W. Early onset neonatal group B streptococcal sepsis. *Am J Perinatol* 2013;30:143–7.
- [4] Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999;103:e77.
- [5] Griffin MP, Lake DE, Bissonette EA, et al. Heart rate characteristics: novel physiologic markers to predict neonatal infection and death. *Pediatrics* 2005;116:1070–4.
- [6] Singh A, Rasiyah SV, Ewer AK. The impact of routine predischarge pulse oximetry screening in a regional unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F297–302.
- [7] Mathur NB, Garg K, Kumar S. Respiratory distress in neonates with special reference to pneumonia. *Indian Pediatr* 2002;39:529–37.
- [8] Contencin P, Bobin S, François M, et al. Laryngite chez le nouveau-né. À propos de 3 cas. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1985;102:333–6.
- [9] Dakshinamurti S. Pathophysiologic mechanisms of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:492–503.

- [10] Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol* 2010;37:439–79.
- [11] Barrington KJ. Common hemodynamic problems in the neonate. *Neonatology* 2013;103:335–40.
- [12] Ben Hamouda H, Ben Haj Khalifa A, Hamzaa MA, et al. Aspects cliniques et évolutifs des méningites bactériennes néonatales. *Arch Pediatr* 2013;20:938–44.
- [13] Wiswell TE, Baumpart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *J Pediatr* 1995;95:830–6.
- [14] Holme H, Bhatt R, Kourmettou M, et al. Retrospective evaluation of a new neonatal trigger score. *Pediatrics* 2013;131:e837–42.
- [15] Berardi A, Rossi C, Lugli L, et al. Group B streptococcus late onset disease: 2003–2010. *Pediatrics* 2013;131:e361–8.
- [16] Oray-Schrom P, Phoenix C, St Martin D, Amoateng-Adjepong Y. Sepsis workup in febrile infants 0-90 days of age with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Emerg Care* 2003;19:314–9.
- [17] Bernstein DI. Rotavirus overview. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(Suppl):S50–3.
- [18] Ramani S, Sowmyanarayanan TV, Gladstone BP, et al. Rotavirus infection in the neonatal nurseries of a tertiary care hospital in India. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:719–23.
- [19] Cohen-Walkowicz M, Moran C, Benjamin DK. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:1052–6.
- [20] Amuchou Singh S, Dutta S, Narang A. Predictive clinical scores for diagnosis of late onset septicemia. *J Trop Pediatr* 2003;49:235–9.
- [21] Cottineau M, Launay E, Branger B, et al. Valeur diagnostique des critères de suspicion d'infection néonatale précoce : bilan dix ans après les recommandations de l'ANAES. *Arch Pediatr* 2014;21:187–93.

Revue générale

- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. *Arch Pediatr* 2003;10:489–96.
- Aujard Y, Farnoux C. Infections. In: Gold F, Aujard Y, Dehan M, editors. Soins intensifs et réanimation du nouveau-né. 2^e éd. Paris: Masson Ed; 2006, p. 196–222.
- Aujard Y. Infections néonatales bactériennes, mycosiques et parasitaires. EMC - Pédiatrie. Paris: Elsevier Masson SAS; 2011. [4-002-R-90].
- Nizet V, Klein JO. Neonatal sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. Infectious diseases of the fetus, and newborn infant. 7th ed. Elsevier Saunders Ed; 2011, p. 222–75.

Diagnostic biologique des infections néonatales

5

Biological diagnosis of neonatal infections

Yannick Aujard^a, Stéphane Bonacorsi^b

^aPôle de périnatalogie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^bService de microbiologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

mail : yannick.aujard@rdb.aphp.fr, stephane.bonacorsi@rdb.aphp.fr

Résumé

Le diagnostic biologique des infections néonatales, précoces et tardives, repose initialement sur les paramètres hématologiques et surtout biochimiques. Dans les cas de suspicion d'infections materno-fœtales (IMF) bactériennes, les modifications des protéines de l'inflammation sont un indicateur dont la sensibilité varie en fonction du délai entre le début de l'infection et le moment du prélèvement. Ainsi, l'augmentation de la protéine C-réactive (CRP) implique un délai d'au moins 12 heures ; il est plus court, environ six heures, pour la procalcitonine (PCT). De plus, ces deux paramètres subissent des variations physiologiques postnatales dont rend compte un seuil pathologique variable en fonction de l'âge postnatal mais aussi du terme. Dans les IMF, l'augmentation de la CRP, qui reste le paramètre le plus utilisé, n'est pas spécifique d'une infection bactérienne mais peut être le fait d'une infection virale ou mycosique, d'une souffrance fœtale, d'une inhalation méconiale et/ou de l'instillation trachéale de surfactant exogène. L'augmentation de ces paramètres, dans les premières 24 à 48 heures de vie, confirme l'hypothèse d'un processus infectieux ; inversement, leur négativité à deux dosages séquentiels infirme ce diagnostic et permet d'arrêter l'antibiothérapie, ce qui traduit une excellente valeur prédictive négative. Les marqueurs hématologiques de l'infection, leucopénie/hyperleucocytose/myélémie/thrombopénie, ont une sensibilité et une spécificité faibles. Dans les infections tardives, l'élévation de la CRP ne permet pas de différencier les infections bactériennes et virales ; l'augmentation de la PCT est moins fréquente au cours des infections virales. Seule la culture positive d'un prélèvement central – hémoculture, LCR et/ou urines – permet de confirmer l'infection ; la sensibilité de la bactériologie est faible mais, en réalité, faussée par l'excès diagnostique clinique lié au défaut de spécificité des signes d'appel. Les techniques moléculaires (PCR universelle, PCR multiplexe) présentent encore une sensibilité insuffisante, mais peuvent contribuer au diagnostic étiologique dans certaines circonstances, notamment lors d'infections décapitées.

Mots clés : Nouveau-né ; Infections ; Marqueurs biologiques ; C-réactive protéine ; Procalcitonine ; Hémoculture ; PCR 16S

Abstract

Clinical diagnosis of early (EOS) and late (LOS) neonatal sepsis relies initially upon haematological and, mainly, biochemical examinations/markers. For bacterial EOS, the blood levels of proinflammatory/acute phase proteins – C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) – are the most commonly used. Their sensitivity and specificity vary according to the time between the outset of infection and sampling. The delay of significant increase for CRP is 12 hours and is shorter, six hours, for PCT ; the interpretation of dosages needs to take in account their physiological postnatal variations. CRP increase is not specific of a bacterial process because it can be observed after viral or fungal infections, fetal distress, meconial aspiration and/or surfactant instillation. The increase of CRP/PCT during the first 24 hours of life is suggestive of bacterial infection ; on the contrary, their negativity during this period can eliminate infection and allow to stop (or not to start) antibiotic treatment. Haematological markers of infection – leukopenia/hyperleukocytosis/immature cells, thrombocytopenia – have low sensitivity and specificity. In LOS, increase of CRP levels, contrary to PCT, does not allow to discriminate between viral and bacterial infections. In EOS and LOS, only a positive blood, or CSF and/or urine cultures confirm the reality of infection. Sensitivity of positive blood culture is low in EOS, due to intermittent bacteremia and low specificity of clinical and biological markers of sepsis. Several molecular tools have been developed (broad-range PCR, multiplex PCR) but are still not enough sensitive to replace conventional diagnostic methods.

Keywords: Neonatal sepsis; Biological markers; C-reactive protein; Procalcitonin; Blood culture; PCR 16S

5.1 Marqueurs biochimiques de l'infection

5.1.1 Historique

Le diagnostic de syndrome inflammatoire reposait, dans les années 1960/1970, sur l'augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) puis du taux de fibrinogène [1]. Ces deux marqueurs ont été remplacés par la protéine C-réactive (CRP), qui a une meilleure spécificité, et par la PCT [2] (Figure 5.1). L'interprétation du dosage des cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IL6 et du récepteur soluble du *tumor necrosis factor* (TNF), se heurte à leur demi-vie très courte [2,3]. D'autres marqueurs, orosomucoïde, élastase leucocytaire, ont été également proposés mais ne sont pas entrés dans la pratique clinique usuelle [4]. La sensibilité et la spécificité de chaque test sont différentes (Encadré 5.1).

5.1.2 C-réactive protéine

En présence d'une infection, la libération par les macrophages de cytokines pro-inflammatoires, en particulier d'IL6 et du TNF [3–5], induit la synthèse hépatique de protéines pro-inflammatoires dont la CRP. Globuline synthétisée par le foie, la CRP ne passe pas la barrière placentaire. Presque indétectable à la naissance (moyenne = 0,1 mg/L), sa concentration physiologique augmente pour atteindre un

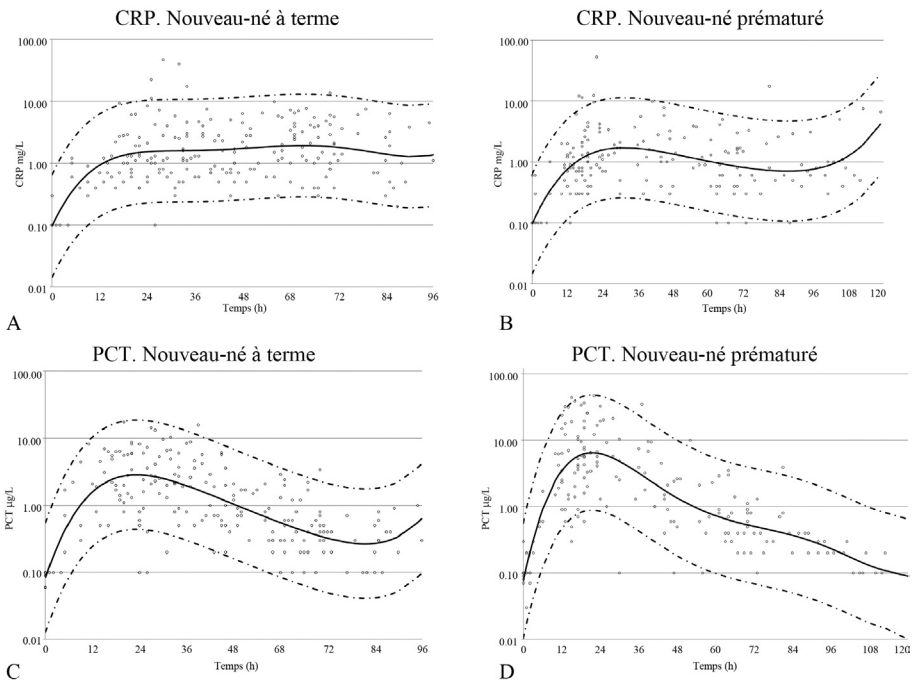


Figure 5.1 Évolution des concentrations de protéine C-réactive (CRP) et de procalcitonine (PCT) chez les prématurés et les nouveau-nés à terme en fonction de l'âge postratal.

A. CRP. Nouveau-né à terme. B. CRP. Nouveau-né prématuré. C. PCT. Nouveau-né à terme. D. PCT. Nouveau-né prématuré.

D'après Chiesa et al., 2011 [6].

Encadré 5.1 Tests diagnostiques. Définitions de la sensibilité et de la spécificité

Test	Pathologique	Normal
Infectés	VP	FN
Non infecté	FP	VN

VP et FP : vrais et faux positifs ; VN et FN : vrais et faux négatifs.

Définitions :

- sensibilité : $VP / (VP + FN)$;
- spécificité : $VN / (VN + FP)$;
- valeur prédictive négative : $VN / (VN + FN)$;
- valeur prédictive positive : $VP / (VP + FP)$.

maximum entre H24 et H36. Le 95^e percentile est très proche de 10 mg/L, chez le prématuré comme chez le nouveau-né à terme. Son taux ne baisse que très faiblement ensuite, le 95^e percentile restant entre 8 et 10 mg/L (Figure 5.1 [6]). En cas d'infection, un délai de six à 12 heures est observé entre le début du processus infectieux et

l'augmentation de la CRP, ce qui explique la possibilité de faux négatifs en cas de prélèvement précoce, à la naissance, lorsque l'infection est immédiatement anténatale. Une détermination séquentielle, 12 à 24 heures plus tard, permet de confirmer le syndrome inflammatoire et la suspicion d'infection. Aussi, en l'absence de sepsis symptomatique, le premier dosage chez le nouveau-né asymptomatique mais à risque (prématuré, colonisation maternelle à SGB, difficultés d'adaptation en salle de naissance) est décalé à H12, sous surveillance clinique, avec éventuellement un deuxième dosage entre H24 et H48, ce qui permet de réduire le nombre de déterminations [1,2,4,5]. Sa sensibilité, en cas d'infection bactérienne, est de 73 % et sa spécificité de 97,5 % sur les deux premiers dosages [2,5]. Surtout, la valeur prédictive négative (VPN), à deux déterminations successives, est supérieure ou égale à 90 %, ce qui permet de ne pas débiter ou d'arrêter l'antibiothérapie. La CRP se normalise rapidement sous traitement. Toutefois, la durée de l'antibiothérapie est plus le fait de protocoles préétablis que calquée sur la normalisation des paramètres inflammatoires. Une augmentation modérée peut également s'observer au décours des souffrances fœtales aiguës, des inhalations méconiales ou d'une instillation intra-trachéale de surfactant qui peuvent être responsables de faux positifs [4,5,7,8].

5.1.3 Procalcitonine

La sécrétion de la procalcitonine (PCT) est ubiquitaire, pluritissulaire, avec une fonction mixte, prohormonale et pro-inflammatoire l'ayant fait classer en « hormokine » [9]. Son élévation est plus précoce que celle de la CRP en cas d'infection bactérienne [8–13]. Comme la CRP, son taux, à la naissance, est quasi indétectable. Chez le nouveau-né à terme, il est de 0,08 (0,01–0,55) $\mu\text{g/L}$ et de 0,07 (0,01–0,56) $\mu\text{g/L}$ chez le prématuré [6,9–13]. Il augmente dans les 24 à 36 premières de vie avec un pic, chez le nouveau-né à terme à 2,9 (0,4–18,7) $\mu\text{g/L}$ et chez le prématuré à 6,5 (0,9–48,4) $\mu\text{g/L}$. La concentration baisse assez rapidement dans les 48 heures suivantes.

Une concentration supérieure à 5 $\mu\text{g/L}$ dans les 48 premières de vie est évocatrice d'infection bactérienne. La sensibilité et la spécificité de la PCT semblent meilleures que celles de la CRP dans les infections materno-fœtales (IMF) certaines à la naissance : sensibilité : 82 % (52–95 %) versus 73 % (43–90 %) ; spécificité : 95 % (89–98 %) versus 83 % (75–89 %) [6]. Avec un premier dosage de la PCT avant H3, pour un seuil pathologique à 0,215 $\mu\text{g/L}$ (et à 3,78 $\mu\text{g/L}$ à H12), la VPN est de 83,8 % ; elle est bien corrélée avec la CRP à H12, ce qui permet de réduire le nombre de nouveau-nés a- ou pauci-symptomatiques traités inutilement [10,11]. Dans les infections secondaires, la PCT est plus discriminante que la CRP pour distinguer les infections bactériennes des infections virales [1,12].

Le dosage de la PCT au cordon a été récemment proposé dans le but de dépister les infections a priori bactériennes et qui ont débuté au moins six heures avant la naissance [14]. Une concentration supérieure à 0,6 $\mu\text{g/L}$ est pathologique et en faveur d'une infection bactérienne précoce. Inversement, un taux normal permet d'exclure une infection ayant débuté dans ces délais mais n'élimine pas les infections perinatales, voire immédiatement prénatales, ce que confirme une sensibilité à 87,5 % [15]. Le dosage de la PCT en salle de naissance implique une organisation spécifique

qui pourrait être proposée aux nouveau-nés dont les mères présentent des signes en faveur d'un sepsis (chorioamniotite), chez ceux symptomatiques dès la naissance ainsi que dans les cas de prématurité inexplicite ; il semble réduire le nombre et la durée des antibiothérapies non justifiées [15].

5.1.4 Autres marqueurs biochimiques

De nombreux marqueurs biochimiques ont été proposés pour le diagnostic des infections précoces et tardives. Certains ont été abandonnés comme le fibrinogène et l'orosomucoïde. D'autres sont en cours d'évaluation, comme l'amyloïde A, les cytokines pro-inflammatoires – interleukines 1 β , 6, 8 et 10, TNF α –, les polynucléaires neutrophiles CD11B et CD64, l'interféron γ . Isolés ou plus souvent combinés à des marqueurs classiques, leur sensibilité et leur spécificité varient entre 60 et 100 % [2,4].

Le choix des paramètres biochimiques utilisables dépend :

- des disponibilités du laboratoire local ;
- de leur sensibilité et leur spécificité en fonction de l'âge postnatal ;
- du rapport coût/bénéfice des dosages.

La CRP, associée à l'hémogramme et aux prélèvements bactériologiques, est la combinaison la plus utilisée. La place de la PCT, le plus souvent associée à la CRP, est intéressante dans le diagnostic précoce des IMF, en particulier au cordon, mais aussi dans le diagnostic des infections tardives, qu'elles soient primitives ou nosocomiales. L'interprétation des concentrations de la CRP et de la PCT implique de connaître leurs variations physiologiques : un taux supérieur au 95^e percentile est très en faveur d'une infection a priori bactérienne.

5.2 Marqueurs hématologiques (Tableau 5.1)

Le taux de leucocytes varie selon l'âge postnatal, avec un taux maximum de leucocytes entre H12 et H36. En pratique, un taux de globules blancs inférieur à 5000–6000/mm³ ou supérieur à 25–30 000/mm³ dans les 48 à 72 premières heures de vie est anormal [16]. Un rapport de cellules immatures (I) (myélocytes + métamyélocytes) sur les polynucléaires neutrophiles (I/PN), ou sur le nombre total de leucocytes (I/GB), supérieur à 16–20 % est en faveur d'une infection bactérienne dans les 24 premières heures de vie. L'association d'une myélémie et d'une leucopénie est très évocatrice d'infection bactérienne, mais rare. La sensibilité d'une leucocytose inférieure à 5000 ou supérieure à 30 000/mm³ et/ou d'un rapport I/T PN de plus de 20 % à la naissance est de 41 % et la spécificité de 73 % [17]. En revanche, des taux normaux à H12/H24 ont une bonne VPN [18]. La combinaison d'un taux bas de leucocytes totaux et de polynucléaires neutrophiles, d'un rapport élevé de myélocytes + métamyélocytes/PN et d'une thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ a une meilleure sensibilité que chaque paramètre isolément mais surtout une meilleure VPN : seulement 0,6 % des nouveau-nés ayant ce profil hématologique ont une hémoculture positive [19]. Une thrombopénie inférieure à 100 000 mm³ a une sensibilité

Tableau 5.1 Marqueurs biologiques usuels d’infection néonatale

Hématologie	Biochimie	Bactériologie
GB > 25 000/mm ³	CRP > 10–20 mg/L	Hémoculture (mère, enfant)
GB < 5000/mm ³	PCT > 3 µg/L (à terme)	PCR
FJ/GB > 16 %	PCT > 6,5 µg/L (prématuré)	LCR
Plaquettes < 100 000/mm ³	IL6 > 100 pg/mL	Urines : ECBU + culture
		Prélèvement gastrique (< H6) et du placenta
		Antigènes solubles LCR (SGB, <i>Escherichia coli</i> K1)

CRP : protéine C-réactive ; PCT : procalcitonine ; FJ : formes jeunes ; GB : globules blancs ; IL6 : interleukine 6.

diagnostique de 14 % [19]. Des scores hématologiques d’infection ont été proposés. Un pourcentage de formes immatures (I/PN ou I/GB) de plus de 30 % a le meilleur rapport sensibilité/spécificité [20].

Le dosage des cofacteurs de l’hémostase n’apporte pas d’argument diagnostique en faveur d’une infection mais précise les conséquences des troubles associés ; il n’est plus systématique depuis que le dosage du fibrinogène a été supplanté par celui de la CRP [1]. L’étude de l’hémostase reste nécessaire en cas de syndrome hémorragique.

5.3 Bactériologie des infections néonatales

Les cultures bactériennes permettent d’identifier le germe pathogène responsable de l’infection, qui n’est certaine que si une culture du sang, du LCR ou, plus rarement, des urines est positive et de déterminer sa sensibilité aux antibiotiques.

5.3.1 Prélèvements périphériques

Le prélèvement vaginal est en règle pratiqué au début du neuvième mois. Il a pour but principal de dépister le SGB afin d’organiser une antibioprophylaxie per-partum [21] (Chapitre 10). Les milieux spécifiques du SGB ne permettent pas de mettre en évidence d’autres germes. Des techniques récentes de diagnostic rapide, en particulier par PCR, sur le prélèvement vaginal sont disponibles [22] ; elles permettent de confirmer la présence de SGB en début de travail et donc de débiter une antibiothérapie per-partum chez les femmes négatives ou non dépistées au neuvième mois ; en outre, leur négativité réduit le nombre de prophylaxies inutiles [22]. Malgré le surcoût des techniques de PCR par rapport aux cultures conventionnelles, des premières études ont montré que cette approche serait médico-économiquement rentable [23].

La culture du liquide gastrique n'est interprétable que dans les quatre à six premières heures de vie. La coloration de Gram du liquide gastrique n'est positive que si la concentration bactérienne est supérieure ou égale à 10^5 colonies/mL ; sa négativité ne préjuge donc pas du résultat de la culture ; malgré cela, sa VPN est excellente [24]. Positive, elle ne reflète que la colonisation anténatale du liquide amniotique et ne préjuge pas d'une infection.

La culture du liquide auriculaire avait pour but de compenser certains faux négatifs de la culture du liquide gastrique en cas de sécrétion précoce de liquide gastrique acide ; elle n'est plus systématique [1]. Un prélèvement cutané n'est indiqué qu'en cas de lésion visible. Le frottis placentaire est utile en cas de lésion macroscopique placentaire.

La tendance actuelle est de réduire, voire d'abandonner, ces prélèvements périphériques. Toutefois, la très faible sensibilité des hémocultures et l'évolution préoccupante des résistances bactériennes, en particulier des entérobactéries, justifient de maintenir le prélèvement gastrique dans les cas de suspicions d'IMF, en particulier chez le prématuré. Cet examen est, en effet, le seul moyen de réaliser une « veille épidémiologique bactérienne », dont la connaissance est la base du choix de l'antibiothérapie de première intention, probabiliste. Il permet l'adaptation du traitement en cas de souche résistante.

5.3.2 *Prélèvements centraux*

L'hémoculture aérobie – avec 1 à 2 mL de sang – est systématique lors de tout bilan infectieux des infections néonatales primitives et secondaires ; elle n'est complétée par une hémoculture anaérobie qu'en cas de signe d'appel clinique : odeur fétide du liquide amniotique ou du nouveau-né à la naissance ou troubles digestifs dans les infections secondaires. Le délai de réponse des hémocultures est de 12 à 48 heures. Des techniques de spectrométrie de masse (Maldi-Tof®) permettent de raccourcir le délai d'identification d'une hémoculture positive (≤ 4 heures).

La faible sensibilité des hémocultures dans les suspicions d'IMF a plusieurs explications :

- un volume de sang prélevé trop faible, inférieur à 1 mL de sang ; un volume minimum d'au moins 1 % de la masse sanguine (= 0,8 mL/kg) est recommandé, ce qui n'est pas toujours possible [25] ;
- une sensibilité variable en fonction des techniques utilisées ; habituellement faible, elle suppose un volume de 10 mL de sang chez l'adulte, ce qui est impossible chez le nouveau-né. Toutefois, le faible volume de sang prélevé chez le nouveau-né est compensé en partie par le niveau de bactériémie parfois très élevé, pouvant dépasser 10^3 bactéries/mL de sang notamment au cours des méningites ;
- le caractère intermittent des bactériémies, ce qui implique – mais cela est rarement fait – de répéter l'hémoculture [26] ;
- une antibiothérapie maternelle per-partum ;
- enfin, et surtout, l'excès de suspicion diagnostique dû à la sensibilité et à la spécificité insuffisantes des scores clinicobiologiques.

Le délai de positivité des cultures est de 24 à 48 heures. Il est plus court (< 12 h) avec des systèmes automatisés [27].

La ponction lombaire n'est indispensable d'emblée qu'en cas de signe d'appel neurologique dans un contexte infectieux (Chapitre 8) ; toutefois, dans 37 % des cas de méningites, les signes neurologiques sont absents [28]. Elle est obligatoirement réalisée secondairement si l'hémoculture est positive à un germe pathogène – facteur de risque principal de méningite – ou, éventuellement, si le syndrome inflammatoire est important. Aucun seuil de CRP n'a toutefois été défini, mais son élévation étant proportionnelle à la durée du syndrome infectieux, une CRP élevée de plus de 60–80 mg/L [1] témoigne d'un délai important entre le début du processus infectieux et le premier prélèvement et accentue théoriquement le risque de localisation méningée.

L'examen cytbactériologique des urines dans les premiers jours de vie a été abandonné malgré 1 à 2 % d'examen positifs [29] ; il est, en revanche, incontournable dans le bilan infectieux de tout nouveau-né fébrile au-delà de 4 jours de vie. Des techniques rapides peuvent aider au diagnostic étiologique.

Les antigènes solubles bactériens, dont le résultat est obtenu en moins d'une heure, sont disponibles pour les SGB et les *Escherichia coli* porteurs de l'antigène K1. Leur sensibilité dans le sang est très faible, ce qui explique leur abandon. Dans les urines, leur sensibilité varie de 57 à 100 % et leur spécificité de 94 à 100 % [30] ; leur présence ne permet pas de discriminer infection et colonisation ; ils ont été abandonnés. Dans le LCR, en revanche, une recherche positive d'antigènes du SGB ou d'*E. coli* K1 est le témoin probable d'une méningite. Toutefois, la sensibilité du test est faible (proche de l'examen direct, ce qui en limite l'intérêt) et des faux positifs ne sont pas exclus. Cette technique devrait être abandonnée au profit de technique moléculaire.

Le diagnostic des infections néonatales est susceptible de bénéficier de nouvelles méthodes moléculaires, en particulier de la PCR universelle ou de PCR multiplexe. La PCR dite universelle cible une partie commune du gène codant l'ARN 16S [31,32]. En cas de positivité, le séquençage de l'amplicon permet de déterminer l'espèce bactérienne en cause. Les résultats actuels, en termes de spécificité et de sensibilité sont discordants, ce qui est probablement en rapport avec l'absence de méthode de référence. La sensibilité et la spécificité sont respectivement de 79 et 96 % [33] chez des nouveau-nés et des nourrissons de moins de trois mois. Dans les infections tardives, on retrouve une sensibilité de 100 %, une spécificité de 95,4 % et une VPN de 100 % [34].

La PCR multiplexe est une technique d'amplification qui cible plusieurs pathogènes en même temps. Elle ne nécessite pas de séquençage secondaire. Elle est donc plus rapide que la PCR universelle, mais le panel de micro-organismes détectables est moins important. Certains auteurs ont développé leur propre PCR multiplexe. Par rapport aux hémocultures, la sensibilité rapportée est de 93 % avec une VPN de 96 % et une concordance avec les hémocultures de 90 % [35]. Il existe actuellement un kit diagnostique (SeptiFast Test® de Roche Diagnostic) qui permet la détection de 25 pathogènes dont certaines levures. L'évaluation de ce kit en pédiatrie/néonatalogie a montré qu'il permettait de documenter jusqu'à 40 % des sepsis à hémocultures négatives, le test était toutefois négatif dans 10 % des sepsis confirmés par hémoculture [36].

Pour l'ensemble de ces approches moléculaires, la sensibilité reste à l'heure actuelle insuffisante car elle est au maximum de 90 % [37].

5.4 Autres examens paracliniques

Le bilan infectieux des infections néonatales associe en outre la recherche :

- d'une acidose métabolique qui, en l'absence d'hypoxie per-natale, peut être associée à une infection bactérienne ;
- d'une hyperglycémie transitoire qui est surtout observée dans les infections secondaires ;
- et d'une radiographie pulmonaire, évocatrice d'infection devant des images à type d'opacités micro- et macronodulaires ou d'un foyer systématisé. Toutefois, l'infection pulmonaire – ou la localisation pulmonaire d'une infection systémique – peut revêtir tous les aspects radiologiques et une radiographie pulmonaire normale, alors qu'existe une détresse respiratoire, n'exclut pas une infection pulmonaire (Chapitre 7).

5.5 Scores clinicobiologiques

Des scores « d'alerte clinique » ont été proposés (Chapitre 4). Le diagnostic d'infection néonatale repose sur une combinaison de marqueurs diagnostiques associant à l'anamnèse et aux données cliniques initiales des paramètres biochimiques et hématologiques. La spécificité et la sensibilité insuffisantes de chaque paramètre (formules dans l'Encadré 5.1), liées en partie aux variations physiologiques en fonction de l'âge postnatale et de l'âge gestationnel, ont fait proposer de les réunir en scores diagnostiques [38].

La positivité des prélèvements bactériologiques centraux permet de discriminer les infections certaines – avec hémoculture, LCR ou urines positifs – des infections probables dans lesquelles ces prélèvements sont négatifs mais dont le profil clinicobiologique est compatible avec celui d'une infection bactérienne. Enfin, le concept d'infection « possible » sans support biologique est à abandonner.

Conclusion

Le diagnostic d'IMF est posé sur une combinaison d'arguments cliniques et biologiques – prélèvements bactériologiques et CRP – et sur leur évolution dans les 48 premières heures de vie. La sensibilité insuffisante des paramètres diagnostiques explique une (trop) large utilisation des antibiotiques dans les premiers jours de vie, en cas de détresse respiratoire ou de prématurité inexpliquée en particulier. L'évaluation séquentielle de ces paramètres permet soit de confirmer la suspicion diagnostique initiale, soit de l'infirmer et d'interrompre le traitement au deuxième ou troisième jour, en se servant de leur bonne VPN. La combinaison des paramètres biochimiques est également utile dans le cadre des infections secondaires, primitives mais aussi nosocomiales. Ne pas débiter ou interrompre précocement une antibiothérapie inutile et donc, à terme, dangereuse est une obligation pour les pédiatres.

Points forts

- La CRP est le marqueur le plus usuel.
- La PCT est plus sensible que la CRP.
- Un taux normal de PCT au cordon réduit le nombre d'antibiothérapie inutile.
- Un test biologique normal n'élimine pas une infection.
- La biologie immédiate est à interpréter en fonction du contexte clinique.
- Les indications de la PL sont fonction de la clinique et des résultats biologiques.
- La VPN de deux bilans normaux à 48–72 heures d'intervalle permet un arrêt de l'antibiothérapie.

Références

- [1] Aujard Y, Farnoux C. Infections néonatales. In: Gold F, Aujard Y, Dehan M, editors. Soins intensifs et réanimation du nouveau-né. Paris: Masson; 2006, p. 195–222.
- [2] Mishra UK, Jacobs SE, Doyle LW, Garland SM. Newer approaches to the diagnosis of early neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F208–12.
- [3] Messer J, Eyeri D, Donato L, et al. Evaluation of interleukin 6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996;129:574–80.
- [4] Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F229–35.
- [5] Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early onset sepsis. *Clin Perinatol* 2010;37:421–38.
- [6] Chiesa C, Natale F, Pascone R, et al. C-reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta* 2011;412:1053–9.
- [7] Hofer N, Zacharias E, Muller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early onset sepsis : current insights and new tasks. *Neonatology* 2012;102:25–36.
- [8] El Hanache A, Gourrier E, Karoubi P, et al. Modification de la protéine C-réactive après instillation de surfactant exogène naturel (Curosurf®). *Arch Pediatr* 1997;4:27–31.
- [9] Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections – hope for hype? *Swiss Med Wkly* 2009;139:318–26.
- [10] Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26:664–72.
- [11] Chaouchi S, Marracki O, Ben Hamida E, et al. Apport de la procalcitonine dans le diagnostic précoce de l'infection materno-fœtale bactérienne. Étude prospective. *Arch Pediatr* 2011;18:267–71.
- [12] Jacquot A, Labaune JM, Baum TP, et al. Rapid quantitative procalcitonin measurement to diagnose nosocomial infections in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F345–8.
- [13] Turner D, Hammerman C, Rudensky B, et al. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F283–6.
- [14] Joram N, Muller JB, Denizot S, et al. Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:1005–13.

- [15] Cabaret B, Laurans C, Launay E, et al. Prise en charge des nouveau-nés suspects d'infection néonatale précoce : valeur diagnostique d'un algorithme intégrant le dosage de la procalcitonine au cordon. *Arch Pediatr* 2013;20:954–62.
- [16] Gerdes JC. Clinical pathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1991;18:361–81.
- [17] Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, et al. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:430–4.
- [18] Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:16–9.
- [19] Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:799–802.
- [20] Makkar M, Gupta C, Pathak R, et al. Performance evaluation of hematologic scoring system in early diagnosis of neonatal sepsis. *J Clin Neonatal* 2013;2:25–9.
- [21] Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC. *MMWR* 2010;59(RR10):1–36.
- [22] Poncelet-Jasserand E, Forges F, Varlet MN, et al. Reduction of the use of antimicrobial drugs following the rapid detection of *Streptococcus agalactiae* in the vagina at delivery by real-time PCR assay. *BJOG* 2013;120:1098–109.
- [23] El Helali N, Giovangrandi Y, Guyot K, et al. Cost and effectiveness of intrapartum group B streptococcus polymerase chain reaction screening for term deliveries. *Obstet Gynecol* 2012;119:822–9.
- [24] Noguier Stroebe A, Thibaudon C, Dubos JP, et al. Infections bactériennes néonatales précoces : peut-on limiter les prélèvements bactériologiques en salle de naissance ? *Arch Pediatr* 2008;15:375–81.
- [25] Brown DR, Kutler D, Rai B, et al. Bacterial concentration and blood volume required for a positive blood culture. *J Perinatol* 1995;15:157–9.
- [26] Sarkar S, Bhagat I, Dechristofaro JD, et al. A study of the role of multiple blood cultures in the evaluation of neonatal sepsis. *J Perinatol* 2006;26:18–22.
- [27] Loonen AJM, Jansz AR, Stalpers J, et al. An evaluation of three processing methods and the effect of reduced culture times for faster direct identification of pathogens from BacT/ALERT blood cultures by MALDI-TOF MS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:1575–83.
- [28] Wiswell TE, Baumpart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics* 1995;95:830–6.
- [29] Di-Geronimo RJ. Lack of efficacy of the urine culture as part of the initial work-up of suspected neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:764–6.
- [30] Williamson W, Fraser SH, Tilse M. Failure of the urinary group B streptococcal antigen test as a screen for neonatal sepsis. *Arch Dis Child* 1995;73:F109–11.
- [31] Laforgia N, Coppola B, Carbone R, et al. Rapid detection of neonatal sepsis using polymerase during reaction. *Acta Paediatr* 1997;86:1097–9.
- [32] Chan KY, Lam HS, Cheung HM, et al. Rapid identification and differentiation of Gram negative and Gram positive bacterial bloodstream infections by quantitative polymerase chain reaction in preterm infants. *Crit Care Med* 2009;37:2441–7.
- [33] Ohlin A, Bäckman A, Ewald U, et al. Diagnosis of neonatal sepsis by broad-range 16S real-time polymerase chain reaction. *Neonatology* 2012;101:241–6.

- [34] Liu CL, Ai HW, Wang WP, et al. Comparison of 16S rRNA gene PCR and blood culture for diagnosis of neonatal sepsis. *Arch Pediatr* 2014;21:162–9.
- [35] Enomoto M, Morioka I, Morisawa T, et al. A novel diagnostic tool for detecting neonatal infections using multiplex polymerase chain reaction. *Neonatology* 2009;96:102–8.
- [36] Lucignano B, Ranno S, Liesenfeld O, et al. Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis. *J Clin Microbiol* 2011;49:2252–8.
- [37] Pammi M, Flores A, Leeftang M, et al. Molecular assays in the diagnosis of neonatal sepsis : a systematic review. *Pediatrics* 2011;128:e973.
- [38] Chiesa C, Panero A, Osborne JF, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004;50:279–87.

Infections bactériennes et parasitaires au cours de la grossesse

6

Bacteria and parasitic infections during pregnancy

Jean-François Oury

Service de gynécologie-obstétrique, pôle de périnatalité, hôpital Robert-Debré,
48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France
mail : jean-francois.oury@rdb.aphp.fr

Résumé

Les infections au cours de la grossesse menacent la mère, le fœtus et le nouveau-né. Les plus fréquentes sont les infections urinaires. Les ruptures prématurées des membranes, lorsqu'elles sont d'origine infectieuse, entraînent un double risque d'infection et de prématurité. Certaines infections bactériennes – gonococcie, listériose, chlamydie, syphilis – sont à risque pour le nouveau-né. Il en est de même pour les infections virales, dont le papillomavirus, les infections fongiques et les infections parasitaires. Les aspects diagnostiques et thérapeutiques maternels sont détaillés dans ce chapitre ; les conséquences néonatales sont abordées aux Chapitres 7 et 10. L'infection à VIH est reportée au Chapitre 12. La toxoplasmose est traitée au Chapitre 13.

Mots clés : Grossesse ; Infections ; Rupture des membranes ; Gonococcie ; Syphilis ; *Listeria* ; *Chlamydia* ; Papillomavirus ; Infections fongiques ; Infections parasitaires

Abstract

Infections during pregnancy are at risk for the mother, the fetus and the newborn. Urinary tract infections are the most frequent. Premature rupture of membranes, when a consequence of local infections, has a double risk of prematurity and neonatal infection. Specific aspects during pregnancy of bacterial infections due to gonococci, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia*, syphilis are described as well as viral – papillomavirus – and parasitic infections. Neonatal consequences are detailed in Chapters 7 and 10, HIV infection in Chapter 12 and toxoplasmosis in Chapter 13.

Keywords: Pregnancy; Infections; Rupture of membranes; Gonococci; *Listeria*; Syphilis; *Chlamydia*; Papillomavirus; Fungal infections; Parasitic infections

6.1 Infections urinaires (IU) et grossesse

Les IU sont la pathologie infectieuse la plus fréquente. Elles sont facilitées par la sécrétion de progestérone qui ralentit la motilité des uretères et entraîne une stase des urines dans les voies excrétrices. Chez la femme enceinte, les IU recouvrent les bactériuries asymptomatiques, les cystites et les pyélonéphrites aiguës.

6.1.1 Bactériuries asymptomatiques

Elles se définissent par la présence d'une bactériurie supérieure à 100 000 colonies/mL, avec ou sans pyurie, en l'absence de toute symptomatologie, sur des urines fraîches recueillies en milieu de miction. Leur prévalence est de 2 à 10 %. Chez la femme enceinte, elles se compliquent dans 40 % des cas d'une cystite et/ou d'une pyélonéphrite exposant à une morbidité et mortalité maternelle et néonatale significatives [1]. Traitées efficacement, seules 3 % des femmes enceintes développent une pyélonéphrite. Leur dépistage systématique, dès la première visite prénatale, pourrait prévenir deux tiers des pyélonéphrites [2,3] mais un dépistage ciblé, chez les patientes avec antécédents de cystites à répétition, de reflux vésico-urétéral ou de lithiase, semble préférable.

Le traitement repose sur une hydratation suffisante pour assurer une diurèse d'au moins 1,5 L/j et une antibiothérapie per os, par ampicilline, sulfamides, céphalosporines. Un traitement prolongé de sept jours paraît plus efficace qu'un traitement « minute » [4,5]. En post-partum leur incidence augmente jusqu'à 17 % dans les deux premiers jours après l'accouchement, favorisée par les sondages itératifs durant le travail et les analgésies rachidiennes ; seules les formes symptomatiques sont traitées.

6.1.2 Infections urinaires symptomatiques

Leur incidence est de 0,5–1 % chez les femmes enceintes. Elles se répartissent en 10 % au premier trimestre et 90 %, de façon égale, entre les deuxième et troisième trimestres. Les germes en cause sont *Escherichia coli* (*E. coli*) dans 90 % des cas ; les autres germes sont *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* ou streptocoque B.

6.1.2.1 Cystite aiguë

Elle se traduit par des mictions fréquentes avec brûlures, dysurie et urgences mictionnelles, douleurs sus-pubiennes et parfois hématurie, sans signe d'infection systémique. Le diagnostic est confirmé par l'ECBU de mi-miction. Son incidence est de 1 % chez les femmes enceintes, le plus souvent au deuxième trimestre. Le risque de récurrence est de 17 à 35 % en cas de bactériurie asymptomatique antérieure. Le traitement repose sur la nitrofuradoïne, les céphalosporines, l'amoxicilline selon l'antibiogramme [6]. Sa durée est de sept à dix jours mais des traitements « minute », moins onéreux et mieux acceptés sont aussi efficaces. Un ECBU 48 heures après la fin du traitement permet de déceler les échecs qui impliquent la recherche d'une uropathie sous-jacente et la reprise du traitement de façon prolongée. Un ECBU est effectué toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à l'accouchement afin de déceler les récurrences à traiter soit à chaque épisode soit par de faibles doses d'antimicrobien en continu jusqu'à l'accouchement.

6.1.2.2 Pyélonéphrite aiguë

Elle associe une bactériurie et des signes témoignant de l'atteinte parenchymateuse : fièvre brutale et élevée à 40 °C, douleurs lombaires, brûlures urinaires et dysurie, nausées et vomissements, parfois céphalées et subictère. Elle complique 1 % des grossesses. Près de 60 à 70 % des pyélonéphrites succèdent à une bactériurie ; une bactériémie est retrouvée dans 15 à 20 % des cas [7]. L'hospitalisation permet une antibiothérapie par voie intraveineuse (IV) : en première intention, une céphalosporine de troisième génération ; elle est adaptée en fonction de l'antibiogramme [8]. *E. coli* étant le germe le plus souvent en cause, la céphalosporine peut être associée à un aminoside pendant 48 heures, ce qui n'est pas contre-indiqué pendant la grossesse en cas d'infection grave. Une échographie de l'appareil urinaire recherche un obstacle, un abcès parenchymateux. Après 24 à 48 heures, la persistance de la symptomatologie fébrile doit faire éliminer un obstacle sur les voies urinaires. Le traitement per os est poursuivi trois semaines et une surveillance régulière des ECBU instituée. Un bilan urologique est effectué à distance.

6.2 Rupture prématurée des membranes (RPM) (Figure 6.1)

Elle se définit par un écoulement de liquide amniotique se produisant avant l'entrée en travail. Elle peut survenir à terme ou prématurément. Elle complique 2 à 4 % des grossesses après 37 semaines d'aménorrhée (SA) et 0,6 à 0,7 % des grossesses entre

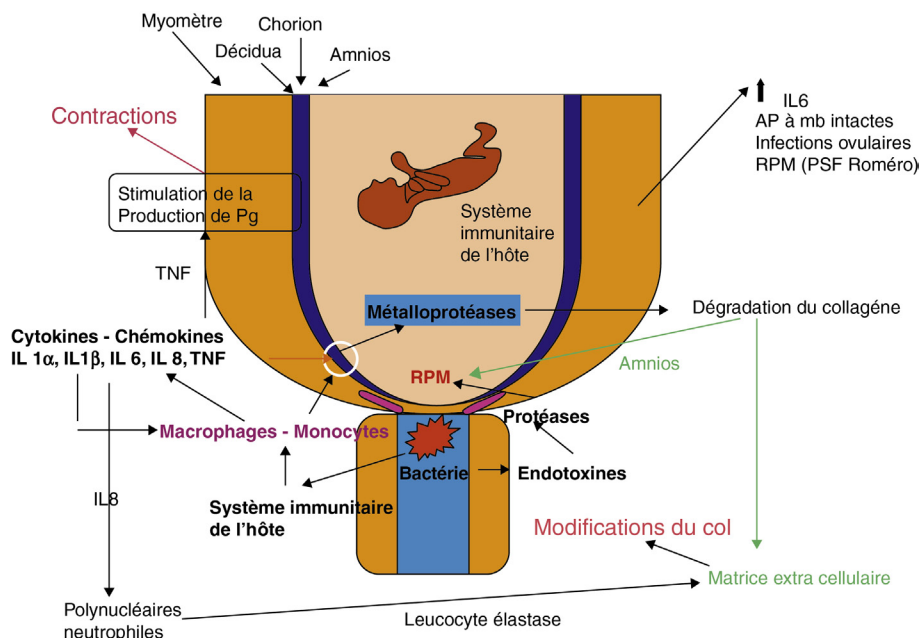


Figure 6.1 Physiopathologie de la rupture des membranes et risque fœtal.

16 et 26 SA. Dans un tiers des cas, elle se complique d'accouchement prématuré. Le risque principal – fœtal et maternel – est l'infection qui survient dans 5 % des cas à terme, 20 % entre 26 et 35 SA et plus de 40 % avant 24 SA [9].

6.2.1 Physiopathologie

La fissuration/rupture des membranes est la conséquence d'un phénomène mécanique et/ou d'une fragilisation secondaire à des phénomènes biologiques. Parmi les facteurs de fragilisation, les protéases d'agents infectieux comme *Gardenerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, les streptocoques et les staphylocoques peuvent être en cause en libérant des cytokines (IL 1, TNF) ; elles stimulent également la sécrétion de prostaglandines induisant des contractions utérines favorisant la rupture des membranes en les étirant.

6.2.2 Diagnostic

Il repose sur l'examen clinique dans 90 % des cas. En cas de doute, des examens complémentaires confirment la rupture : test à la DAO, test à la nitrazine (Amnicator®), recherche d'IGFBP1 (Actim-Prom®).

6.2.3 Rupture prématurée des membranes et risque infectieux entre 24 et 37 semaines d'aménorrhée (SA)

Le délai entre la RPM et la naissance est d'autant plus court que le terme est plus tardif. Dès qu'il dépasse 24–48 heures, le risque infectieux augmente, majoré par les touchers vaginaux, et se traduit par un tableau de chorioamniotite qui est un facteur déclenchant du travail qu'il faut laisser évoluer en l'absence d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF).

La prise en charge thérapeutique repose sur :

- la corticothérapie afin d'accélérer la maturation pulmonaire fœtale (Célestène chronodose® 2 injections IM de 12 mg à 24 heures d'intervalle) avant 34 SA ;
- l'antibiothérapie qui a pour buts de traiter l'infection, de retarder l'accouchement prématuré et de favoriser l'action de la corticothérapie, voire de réduire les risques d'infection néonatale [10,11]. Avant 34 SA, elle s'associe à une réduction significative de la morbidité maternelle et néonatale, une prolongation de la grossesse et une diminution des hémorragies intraventriculaires. Les deux principaux germes étant le Streptocoque B et l'*E. coli*, une antibiothérapie à large spectre malgré le risque de sélection de germes multirésistants, est utilisée : amoxicilline (1 g \times 3/j IV 48 heures puis 1 g \times 2/j per os, 5 jours) ou céfotaxime 1 g \times 3/j IV 48 heures puis céfixime 200 mg \times 2/j, cinq jours per os. Les macrolides sont peu utilisés en France. L'amoxicilline – acide clavulanique – est à éviter avant terme car elle favorise la survenue d'entérococolite ulcéro-nécrosante chez les prématurés. La décision de faire naître est fonction du terme, de la présence de signes biologiques infectieux, de la quantité de liquide amniotique, de l'état maternel et de la croissance fœtale. Cette décision est facilement prise à partir de 34 SA, et systématique à partir de 36 SA [12].

6.2.4 Rupture prématurée des membranes et risque infectieux après 37 SA

Près de 90 % des patientes entrent en travail dans les 48 heures. Le risque infectieux maternel et fœtal apparaît après 24 heures voire 12 heures de rupture, il est augmenté par les touchers vaginaux répétés. L'antibiothérapie réduit les infections maternelles et néonatales [13]. Le prélèvement vaginal du neuvième mois guide le choix de l'antibiothérapie dès la rupture, systématique en cas de positivité. En l'absence de germe, un prélèvement vaginal est renouvelé lors de l'admission et une antibiothérapie systématique est débutée après 12 heures de rupture par de l'amoxicilline (2 g/j) ; en cas d'allergie à la pénicilline, la clindamycine, 600 mg \times 2/j, est utilisée.

6.3 Leucorrhées et pathologies cervico-vaginales

Durant la grossesse, une augmentation des sécrétions vaginales et cervicales est fréquente ; elles sont isolées, sans signes fonctionnels. Le pH vaginal est très acide. Elles contiennent peu de leucocytes et une prépondérance de bacilles Gram positif (lactobacilles ou bacilles de Döderlein) responsable du maintien d'un pH acide protecteur. Le déséquilibre de cette flore peut être induit par une antibiothérapie à large spectre, des désinfectants locaux, des déodorants, et tout agent infectieux sexuellement transmis. Une vaginite s'accompagne d'une inflammation gênante et des pertes purulentes à pH alcalin, d'une disparition du bacille de Döderlein et de la présence de germes potentiellement pathogènes : streptocoque β hémolytique, anaérobies. En cas de vaginite sévère, les risques de chorioamniotite, d'accouchement prématuré, de rupture prématurée des membranes voire de mort fœtale, d'infection néonatale sévère et d'infection du post-partum semblent augmentés.

En cas de pertes vaginales symptomatiques, l'examen recherche une lésion ulcérée douloureuse ou non, un nodule, une éruption, une masse, une adénopathie satellite. Des prélèvements des pertes recherchent des bactéries, des *Chlamydia* et éventuellement des virus (herpès essentiellement). Des sérologies peuvent être utiles en cas de suspicion de primo-infection à *Chlamydia*, mycoplasmes, herpès...

6.4 Papillomavirus (HPV)

Les HPV peuvent être associés à des verrues de la sphère génitale (condylomes acuminés ou crêtes de coq), des verrues communes, des condylomes plans, des néoplasies cervicales [14]. Certains sérotypes peuvent entraîner une papillomatose laryngée dans les semaines suivant la naissance. Plusieurs type de HPV ont été identifiés. Parmi eux, HPV 6, 11, 16 et 18 sont responsables des condylomes plans et des condylomes acuminés ; HPV 6 dans la majorité des condylomes laryngés des enfants, l'HPV 16 et 18 dans les néoplasies du col utérin. Les condylomes acuminés débutent sur la vulve et la région périnéale. La grossesse est un élément favorisant leur croissance, les

lésions devenant exubérantes, envahissant le vagin et couvrant le périnée. L'atteinte massive du vagin peut être un obstacle à l'accouchement par les voies naturelles car les lésions exposent à des déchirures profondes et étendues difficiles à traiter.

Un traitement vers la 32^e–33^e semaine de gestation par excision chirurgicale, ou plutôt au laser, permettra l'élimination des lésions et une naissance normale. Les traitements locaux type podophylline sont contre-indiqués en cours de grossesse en raison de cas rapportés de mort in utero et d'accouchement prématuré. Spontanément les lésions, même étendues, régressent après la grossesse. Une vaccination contre les HPV, également responsables du cancer du col utérin, est actuellement proposée chez l'adolescente [15].

6.5 *Trichomonas vaginalis*

Agent parasitaire fréquent des voies génito-urinaires, souvent asymptomatique, la fréquence de l'infection à *Trichomonas* est sous-estimée. On les retrouve chez 10 à 25 % des femmes en âge de procréer et 15 % des hommes présentant une urétrite [16]. La transmission est exclusivement sexuelle. Le *Trichomonas* est souvent associé à d'autres MST. La période d'incubation est de 4 à 28 jours, et le parasite peut infecter le vagin, l'urètre, la vessie, les glandes de Skène et de Bartholin. Des pertes vaginales malodorantes verdâtres, des brûlures vaginales et périnéales, une dyspareunie et une dysurie sont des signes inconstants.

L'examen au microscope est caractéristique montrant le *Trichomonas* de taille supérieure aux leucocytes, mobile avec son flagelle. Les cultures sont positives mais l'examen direct est suffisant. Les recherches d'autres germes : gonocoques, *Chlamydia* seront effectuées comme les sérologies des MST : syphilis, *Chlamydia*, HIV. Pendant la grossesse, l'infection à *T. vaginalis* pourrait favoriser la rupture des membranes.

Le traitement repose sur le métronidazole, qui n'a aucun effet délétère pour le fœtus ; un risque mutagène et carcinogénique ayant été décrit dans certaines conditions expérimentales, on évite de l'utiliser au premier trimestre de la grossesse. Une dose unique de 2 g est suffisante dans 90 % des cas. Des traitements locaux par triméthoprime-sulfaméthoxazole peuvent être proposés au premier trimestre avant un traitement par dose unique de métronidazole en cas d'échec.

6.6 Phtiriase et gale [17]

Le *Phthirus pubis* (ou pou du pubis ou morpion) et le *Sarcoptes scabiei*, agent de la gale, sont des acariens souvent associés à des MST et retrouvés en cas de promiscuité et de précarité. Un contact cutané prolongé est nécessaire à la transmission du parasite. Ces affections peuvent être très gênantes et transmises de la mère au nouveau-né par contact direct peau à peau. Le pou du pubis ressemble à un petit « crabe », de 1 à 2 mm de diamètre, retrouvé essentiellement dans les poils pubiens où la peau est marquée par de petites taches hémorragiques. La parasitose peut être asymptomatique ou

entraîner un prurit intense et insupportable. Le diagnostic est confirmé par l'examen au microscope d'un pou ou de sa larve. Le traitement repose sur l'application d'un produit utilisé pour éradiquer les poux mais sans insecticides (DDT, malathion, gamma benzène hexachloride...) qui sont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement.

S. scabiei, agent de la scabiose ou gale, loge dans la couche cornée de l'épiderme. Le cycle parasitaire dure environ 20 jours. Les lésions siègent dans les espaces interdigitaux, la face antérieure des poignets, avant-bras et les plis des coudes, la ceinture, les creux axillaires, les fesses, les organes génitaux chez l'homme et les aréoles mammaires chez la femme. Elle se traduit par un prurit à recrudescence nocturne qui peut entraîner des lésions de grattage sources de surinfection. L'infection s'étend rapidement aux proches.

Le traitement chez la femme enceinte repose sur l'application cutanée de benzoate de benzyl (Ascabiol®) par deux badigeonnages à un quart d'heure d'intervalle et rinçage après 12 heures. Les traitements à base de pyréthrinioïde ou lindane sont contre-indiqués chez la femme enceinte et le nouveau-né. L'Ivermectine (Stomectol®) agit par voie orale en prise unique, c'est un inhibiteur de la neurotransmission au niveau des récepteurs de la GABA, et n'est pas conseillé chez la femme enceinte (au moins au 1^{er} trimestre) et au cours de l'allaitement.

6.7 Gonococcie chez la femme enceinte

L'agent infectieux des gonococcies est *Neisseria gonorrhoeae*, cocci Gram négatif. Le gonocoque entraîne une invasion directe des tissus avec une inflammation intense débutant par les muqueuses et une destruction tissulaire. La transmission se fait au cours des rapports sexuels. Chez la femme, il est responsable d'une cervicite ; une atteinte de l'urètre et du rectum est possible. La plus caractéristique est l'atteinte des glandes de Skène périurétrales d'où sourd le pus. La glaire cervicale permet de protéger la femme enceinte d'une extension type salpingite ou pelvipéritonite. Une infection généralisée fébrile avec douleurs articulaires peut survenir dans 1 % des cas. La fréquence des infections à gonocoques en cours de grossesse est de 1 % au Royaume-Uni, 2 à 5 % aux États-Unis. En France, la recherche est effectuée sur signes cliniques de façon ciblée.

Il n'est pas certain que l'infection à gonocoque soit responsable d'une augmentation des risques de chorioamniotite, de rupture des membranes ou de prématurité. En revanche, la naissance d'un enfant de mère infectée l'expose surtout à une conjonctivite qui, non traitée, peut aboutir à une fonte purulente de l'œil [18]. Le diagnostic repose sur l'examen direct et les cultures de prélèvements cervicaux et périurétraux ensemencés rapidement car le germe est fragile.

Le traitement pendant la grossesse est la ceftriaxone, 250 mg IM unidose. Les alternatives sont la spectinomycine, 2 g IM ou l'amoxicilline 3 g + probénécide 1 g per os. Des souches de sensibilité diminuée aux céphalosporines ont été rapportées en Europe. Après la naissance et en l'absence d'allaitement, la doxycycline 100 mg × 2/j 7 à 10 jours permet de traiter les infections à *Chlamydia* souvent associées ; la

prophylaxie repose sur l'instillation d'un collyre à la rifamycine à la naissance ; son caractère systématique a été récemment remis en cause.

6.8 Infections à *Chlamydia*

Les infections à *Chlamydia* sont les MST les plus fréquents en Europe et aux États-Unis [19]. *Chlamydia trachomatis* est un germe intracellulaire obligatoire. La prévalence de l'infection à *Chlamydia* en cours de grossesse est mal connue varie de 2 à 30 % [19,20].

Au plan clinique, l'infection est le plus souvent asymptomatique ou peut se traduire – en dehors de la grossesse – par une cervicite puis une salpingite avec péri-hépatite. Le lymphogranulome vénérien est rencontré dans les pays en voie de développement et se traduit par un ulcère génital indolore qui disparaît en quelques jours. Une adénopathie satellite survient à quelques semaines d'intervalle, douloureuse, fixée et qui s'ulcère à la peau, accompagnée de fièvre, malaise et arthralgies.

L'infection à *Chlamydia* est associée à une augmentation de la prématurité, de la rupture des membranes et à un petit poids de naissance, tout événement dont la fréquence serait réduite par le traitement [19,21]. La transmission au nouveau-né, per-natale, est fréquente – 70 % – entraînant chez le nouveau-né : conjonctivite, pneumopathie (Chapitre 10).

Les prélèvements diagnostiques doivent être effectués sur des milieux spéciaux pour le transport. Le traitement évite les tétracyclines qui ne peuvent être utilisées chez la femme enceinte ou qui allaite. L'érythromycine est utilisée à la posologie de 2 g/j pendant sept jours ou l'amoxicilline 500 mg \times 3/j pendant sept jours. Après la naissance si la patiente n'allait pas, la tétracycline 2 g/j \times 7 jours ou la doxycycline 100 mg \times 2/j, sept jours complète le traitement. Le traitement du nouveau-né repose sur un macrolide, érythromycine ou josamycine, 50 mg/kg en trois fois, 14 à 21 jours [21–23].

6.9 Listeriose

Le germe en cause est *Listeria monocytogenes*, bacille Gram positif que l'on trouve dans l'environnement : eaux usées, sol, animaux et dans l'alimentation en particulier les laitages et les plats préparés. L'incidence de la listériose est, en France, de quatre à cinq cas pour 1 000 000 d'habitants avec une augmentation depuis 2006 [24,25]. Sur 290 cas en 2006, 36 sont des infections maternelles/néonatales. L'infection, chez la femme enceinte, survient le plus souvent au troisième trimestre sous la forme d'un syndrome grippal avec fièvre, frissons et myalgies ou arthralgies ; ces symptômes peuvent régresser spontanément [26]. Les conséquences sur le fœtus sont variables. Il peut ne pas être atteint, naître prématurément ou mourir in utero. L'infection in utero peut prendre la forme d'une infection généralisée avec de multiples abcès que l'on retrouve macroscopiquement sur le placenta (Granulomatosis infantiseptica). Le nouveau-né

infecté développe une méningite avec ou sans septicémie (Chapitre 10). La listériose doit être évoquée chez une femme enceinte fébrile sans cause évidente. Le diagnostic repose sur les hémocultures ; les prélèvements vaginaux ou d'urines ne sont pas contributifs. La sérologie n'a pas d'intérêt.

Le traitement repose sur l'amoxicilline 6 g/j en quatre prises ($1,5 \text{ g} \times 4$) IV associée à la gentamycine (3 mg/kg/j en 1 injection IV ou IM) cinq jours maximum [26,27]. Un relais per os ($500 \text{ mg} \times 3/\text{j}$) après 48 heures d'apyrexie est possible ; le traitement est prolongé trois semaines. Chez les patientes allergiques à la pénicilline, plutôt que l'érythromycine IV qui comporte un risque de torsade de pointe, on utilise l'association co-trimoxazole (ou vancomycine) + gentamicine [26]. Au cours de la grossesse, la prévention repose sur la cuisson correcte des aliments crus, le réchauffement approprié des plats préparés et éviter les aliments à risque : fromages à pâte molle (brie, camembert...), les pâtés et le lait non pasteurisé. La listériose est une maladie à déclaration obligatoire au médecin inspecteur de santé publique de la direction départementale de l'action sanitaire et sociale (DDASS).

6.10 Syphilis

Infection vénérienne due à *Treponema pallidum*. Les cas de syphilis récente en France sont surveillés depuis 2000 (réseau RésiST). Sur près de 600 cas déclarés en 2010, seuls 5 % concernent les femmes [28]. Le dépistage est cependant obligatoire au premier trimestre justifié par la gravité de la maladie et la possibilité de traitement. Un dépistage supplémentaire est indiqué également au troisième trimestre chez les femmes dont le comportement est à risque. L'inoculation par le tréponème a lieu lors d'un rapport sexuel. Le germe se multiplie dans la zone d'inoculation et atteint les ganglions satellites régionaux puis disséminent par voie hématogène dans l'organisme avant qu'apparaisse la lésion primaire : le chancre au niveau de la zone d'inoculation.

6.10.1 Clinique

6.10.1.1 Syphilis primaire

Le chancre est un ulcère ferme, indolore siégeant le plus souvent dans la région génitale s'accompagnant d'une adénopathie satellite. Il est extrêmement contagieux et l'examen de la sérosité au microscope à fond noir met en évidence le spirochète. L'incubation est de 21 jours (10 à 90 jours), le chancre guérit spontanément en quatre à six semaines (2 à 12 jours). Les anticorps apparaissent trois à six semaines après l'inoculation et les tests sérologiques peuvent donc être négatifs alors que le chancre a guéri.

6.10.1.2 Syphilis secondaire

Les manifestations généralisées de la syphilis secondaire apparaissent 6 à 12 semaines (un à six mois) après l'inoculation en fonction de l'importance de l'inoculum originel.

La spirochètémie est toujours présente, importante et les taux d'anticorps sont très élevés. Les symptômes associent [28,29] :

- éruption maculaire, papulaire (roséole) intéressant la paume des mains et la plante des pieds ; l'examen des sérosités au microscope à fond noir permet le diagnostic ;
- fièvre avec asthénie, arthralgies, perte de poids et adénopathies généralisées ;
- plaques cutanées périnéales et érosions muqueuses ;
- méningite aseptique, glomérulonéphrite et hépatite.

Les lésions cutanées de la syphilis secondaire durent quatre à six semaines et 25 % des patients feront une ou plusieurs récurrences pendant les deux premières années de l'infection, puis ces récurrences diminueront en intensité et en durée. La maladie est entrée en phase de latence avec une réduction de la population de spirochètes. Deux tiers des patients resteront asymptomatiques, et un tiers développeront une syphilis tertiaire avec une phase de latence de 3 à 20 ans. La grossesse ne modifie pas l'évolution de la maladie maternelle.

6.10.2 Diagnostic

Le plus souvent, il ne se fait pas sur les lésions cliniques mais lors du dépistage sérologique obligatoire au premier trimestre [30]. La loi française impose deux tests différents : un test antigène cardiolipidique (VDRL) et un test antigène tréponémique (TPHA¹, FTA¹ abs, Elisa). En cas de positivité d'un ou des deux tests de dépistage, une titration des deux tests doit être pratiquée +/++/+++ (sauf si Elisa). Un test tréponémique positif doit être contrôlé sur le même sérum (quel que soit le résultat du test non tréponémique) par la réalisation d'un deuxième test tréponémique (si TPHA ou FTA faire un Elisa et inversement). En cas de discordance un Western Blot IgG est réalisé sur le même sérum. La positivité d'un des deux tests de confirmation suffit pour débiter le traitement.

Évolution sérologique :

- le TPHA se positive trois à quatre semaines après le début de l'infection soit une semaine après l'apparition du chancre. Il reste en général positif chez le patient guéri ++ ;
- le VDRL se positive après le FTA et le TPHA et est le premier test à se négativer après traitement constituant un marqueur d'efficacité ++ ;
- le FTA a une cinétique superposable au TPHA mais se négative en général après traitement.

Un VDRL peut être faussement positif (dans ce cas, le test tréponémique est négatif). Ces faux positifs sont dus à la grossesse ou à l'existence d'une maladie maligne, d'une maladie autoimmune (anticardiolipines), d'une connectivite, ou à d'autres infections, parasitaire (paludisme, Lyme), bactérienne (leptospirose...) ou virale (mononucléose).

Un dépistage positif impose de rechercher les autres MST.

¹ TPHA : Treponema pallidum haemagglutination assay ; FTA : Fluorescent Treponemal Assay.

6.10.3 Diagnostic différentiel

Les autres trépanomatoses de transmission non sexuelle sont sans conséquences pour la grossesse : le Pian (régions tropicales Afrique), le Bejel (pourtour méditerranéen, zones désertiques d'Afrique), la Pinta (Amérique centrale et du Sud). Elles ont les mêmes réactions positives pour les tests tréponémiques et non tréponémiques. Elles sont suspectées lorsque la patiente vient de pays de zone d'endémie. Il n'est cependant pas possible d'éliminer la syphilis en ce cas et un traitement est le plus souvent réalisé.

6.10.4 Conséquences fœtales

L'infection du fœtus nécessite la présence d'une spirochètémie maternelle. Ainsi, une syphilis primaire ou secondaire entraînera toujours un risque d'atteinte fœtale sauf si elle est traitée avant 18 SA. C'est l'envahissement du placenta qui induit la maladie fœtale. Dans la phase de latence, la spirochètémie est épisodique : le risque fœtal est moindre et disparaît quasiment dans la syphilis tertiaire. Chez le fœtus, il n'y a pas de stages successifs de la maladie comme chez l'adulte, le tréponème une fois dans la circulation entraîne une maladie généralisée, disséminée immédiatement à tous les tissus [29].

La syphilis traitée avant quatre mois évite tout risque fœtal (pas de tératogénicité ni d'avortement précoce). Non traitée après 16–18 semaines le risque de transmission materno-fœtale est de 30 à 60 % en cas de syphilis primaire (10 % syphilis si tardive). Plus la spirochètémie est intense plus le risque fœtal est élevé et sévère. La syphilis maternelle est responsable dans 40 % des cas d'avortements tardifs ou d'accouchements prématurés, d'anasarque, de mort in utero [29]. Dans 40 % des cas, elle induit une syphilis congénitale qui soit reste latente soit, au contraire, se manifeste par des lésions polyviscérales : pemphigus palmo-plantaire : éruption bulleuse ; syphilides : macules, papules ; lésions muqueuses, rhinite ; hépatosplénomégalie et hyperbilirubinémie ; hémolyse et adénopathies généralisées ; atteinte neurologique-méningée responsable de retard mental ; périostite et ostéochondrite (Chapitre 10).

L'atteinte placentaire avec un aspect en « chair à saucisse » est caractéristique. Le diagnostic néonatal se fait sur le sang du cordon devant la présence d'IgM (FTA, Elisa, Western Blot) et/ou la présence du tréponème au microscope (sang de cordon, placenta, lésions cutanées).

En cas de spirochètémie modérée ou de syphilis contractée en fin de grossesse, les tests sérologiques peuvent être seuls positifs, les signes cliniques ne se révélant deux à quatre semaines après la naissance.

6.10.5 Traitement de la femme enceinte [31,32]

Le traitement de choix est la pénicilline G sous la forme de benzathine-benzyl pénicilline G (Extencilline®), 2,4 millions IM en une fois, à répéter à une semaine

d'intervalle si la maladie date de plus d'un an. En cas d'allergie, l'érythromycine ($1 \text{ g} \times 2/\text{j}$, 15 jours) est indiquée mais son passage placentaire est médiocre et elle ne permet pas toujours d'éviter l'infection congénitale et donc le nouveau-né sera traité de nouveau à la pénicilline.

6.11 Infections mycosiques

La plupart des infections mycosiques cutanées ou muqueuses au cours de la grossesse ne sont source que d'inconfort qui ne justifie pas un traitement par voie générale mais relève de traitements locaux.

6.11.1 Infections par dermatophytes

Les dermatophytes sont des filaments mycéliens qui infectent les tissus kératinisés : peau, ongles, cheveux. Les champignons en cause sont les microsporums, les épidermophyton et les trichophyton. Les lésions cutanées peuvent siéger n'importe où sous la forme d'une lésion annulaire dont la circonférence s'élargit progressivement avec un bord érythémateux et une zone centrale de peau saine qui a guéri. Le diagnostic doit être confirmé par un prélèvement par grattage de la peau ou des ongles ou sur les cheveux et une culture doit être réalisée. Le traitement repose sur les agents antifongiques topique : imidazolé comme le clotrimazole ou le miconazole qui sont utilisés sans effets délétères relevés car l'absorption cutanée est minime. Les formes extensives relèvent d'un traitement systémique comme la griséofuline ; ces traitements seront évités pendant la grossesse car potentiellement dangereux pour le fœtus, et on les reportera après la gestation [33].

Candidoses superficielles : le *Candida albicans* est une levure commensale de la flore du tractus digestif et de la sphère génitale féminine et ces infections sont donc endogènes.

Les manifestations cliniques sont :

- une candidose buccale avec des lésions blanches de la langue. Elle est favorisée par la prise d'antibiotiques à large spectre, le diabète, les prothèses dentaires, les infections à VIH ;
- une candidose cutanée qui est un intertrigo siégeant au niveau des plis où la peau est moite et peut macérer comme les régions inguinale, périnéale ou périanale. La lésion est érythémateuse superficielle avec des vésicules ;
- une candidose vaginale souvent favorisée par une antibiothérapie à large spectre, un diabète et surtout la grossesse qui du fait de l'abaissement du pH vaginal favorise le développement des *Candida*.

Le traitement repose sur les traitements antifongiques locaux [33]. Pour les candidoses cutanées : nystatine ou imidazolés (clotrimazole ou miconazole). Ces traitements sont utilisés depuis des années chez les femmes enceintes sans effets délétères chez le nouveau-né. Les mycoses vaginales sont traitées par ovules d'éconazole, mais les récurrences sont fréquentes.

6.12 Infections parasitaires chez la femme enceinte

6.12.1 Infections par les protozoaires

6.12.1.1 Giardiase

Infection causée par *Giardia lamblia*, protozoaire flagellé répandu dans les pays en voie de développement. La contamination se fait par l'ingestion à partir d'aliments ou d'eau contaminée de kystes, qui donnent naissance à des trophozoïtes mobiles qui se multiplient dans le duodénum et le jéjunum. Dans la partie basse de l'intestin se forment des kystes expulsés dans les selles. Ils sont responsables de diarrhée avec stéatorrhée, douleurs abdominales, nausées, flatulences pouvant aboutir à une dénutrition en cours de grossesse. Le diagnostic est porté sur l'examen des selles parfois sur l'examen des aspirations digestives. Le traitement repose sur le métronidazole, $1\text{ g} \times 2/\text{j}$ pendant trois jours [34].

6.12.1.2 Amibiase

Pathologie des pays en voie de développement, l'agent infectieux est *Entamoeba histolytica*. La contamination se produit lors de l'ingestion d'aliments ou eau contaminés de kystes qui se transforment en trophozoïtes et se logent dans le colon. La maladie peut être asymptomatique ou se traduire par des douleurs abdominales et des selles glaireuses et sanglantes ; des complications digestives avec péritonite ou atteinte hépatique peuvent survenir. Pendant la grossesse, des formes fulminantes ont été décrites avec colite, distension digestive, perforation et péritonite pouvant aboutir au décès. Le diagnostic repose sur la découverte des kystes à l'examen des selles. Le traitement repose sur le métronidazole (1 g/j 5 j) ; dans les formes asymptomatiques, on reportera le traitement en post-partum avec du diloxanide fuorate, $500\text{ mg} \times 3/\text{j}$ pendant dix jours, plus efficace [35].

6.12.1.3 Paludisme

Cette affection est due à quatre types de parasites du groupe *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Au cours de la grossesse, principalement avec *P. falciparum*, le paludisme peut avoir de graves conséquences maternelles et fœtales surtout chez la femme primo infectée et la primipare [36,37]. La maladie est plus grave avec une parasitémie exacerbée et un risque de complications plus grand avec hémolyse sévère et atteinte rénale. Le placenta peut séquestrer de grandes quantités de parasites entraînant une insuffisance placentaire source d'accouchement prématuré, de retard de croissance intra-utérin, de mort in utero ou d'avortement. Avec *P. falciparum* et lors de traitement par quinine, peuvent survenir des sécrétions inappropriées d'insuline entraînant des hypoglycémies profondes chez la femme enceinte.

Le diagnostic repose sur l'examen microscopique du sang (goutte épaisse), il doit être évoqué chez toute patiente fébrile revenant d'un pays d'endémie dans les trois derniers mois même s'il y a eu une prophylaxie médicamenteuse. Le traitement est

indispensable au vu des complications possibles. La chloroquine est le traitement de choix sans risque pour le fœtus. Pour *P. Vivax* et *P. Ovale*, il convient d'éradiquer le parasite du foie, la Primaquine® (amino8 quinoleine) doit cependant être évitée en cours de grossesse et le traitement sera reporté après la gestation. Pour tous les *Plasmodium*, sauf *P. falciparum* résistant : chloroquine 600 mg en une prise suivie six heures plus tard de 300 mg et de 300 mg le jour suivant.

Pour *P. vivax* et *P. ovale*, chloroquine 300 mg une fois par semaine pour éviter les reviviscences et relais après la grossesse par Primaquine® 15 mg/j \times 14 jours pour éradiquer les parasites hépatiques.

Pour *P. falciparum* résistant à la chloroquine, le risque fœtal est possible mais probablement très faible et la balance bénéfice-risque est sans conteste en faveur du traitement devant le risque vital maternel :

- sulfate de quinine : 600 mg/j per os pendant sept jours ou IV 20 mg/kg en quatre heures suivie huit heures plus tard par 10 mg/kg en 2 à 4 heures puis 10 mg/kg toutes les huit heures jusqu'à que la patiente puisse prendre le traitement oral. À compléter ensuite par une dose de pyriméthamine 75 mg + sulfadoxine 1,5 mg ;
- quinidine : sulfate per os, 9 mg/kg \times 7 jours ou quinidine gluconate IV dose de charge de 24 mg/kg en quatre heures suivie huit heures plus tard de 12 mg/kg en 2 à 4 heures puis 12 mg/kg toutes les huit heures jusqu'à la prise orale possible. Prendre ensuite une dose de Pyriméthamine 75 mg + Sulfadoxine 1,5 mg.

En matière de prophylaxie, il est conseillé aux femmes enceintes de ne pas voyager en pays d'endémie. Si cela ne peut être évité, la chloroquine 300 mg par semaine à poursuivre six semaines après le retour [38]. Pour les pays où le *P. falciparum* est résistant il est conseillé de se renseigner auprès des organismes de référence pour organiser la prophylaxie.

Un traitement inefficace ou insuffisant expose au risque de paludisme congénital [36,39] (Chapitre 13).

6.12.2 Infections par les helminthes

En règle générale, les traitements ne sont pas conseillés en cours de grossesse et seront reportés en post-partum ou même après l'allaitement [40–42].

6.12.2.1 Oxyurose

Le parasite est un vers rond l'*Enterobius vermicularis* d'environ 1 cm. L'infection est plus fréquente chez les enfants mais les femmes enceintes surtout déjà mères de famille peuvent être contaminées. La symptomatologie est caractéristique se traduisant par un prurit anal souvent nocturne parfois une vulvo-vaginite de contiguïté. Le diagnostic se fait en retrouvant le parasite sur un papier collant appliqué sur l'anus. Les traitements par albendazole qui agissent sur le métabolisme parasitaire sont absolument contre-indiqués en cours de grossesse et d'allaitement. Le pyrantel, qui agit par blocage neuromusculaire du parasite adulte est efficace et n'est utilisé qu'après le premier trimestre et en cas de nécessité véritable. Des précautions d'hygiène corporelle,

section des ongles, désinfections des draps et vêtements de nuit seront étendus à toutes les personnes vivant sous le même toit.

6.12.2.2 *Ascariidiose*

Le parasite est un nématode de 20 cm de long, *Ascaris lumbricoide*, dont la contamination se fait par ingestion d'œufs. Ceux-ci se développent dans l'intestin grêle et les larves pénètrent dans la paroi intestinale pour gagner la circulation sanguine. Dans les poumons, les larves traversent la paroi des alvéoles pour être expulsées par la trachée et être avalées pour gagner l'intestin grêle pour devenir adulte. La parasitose peut être asymptomatique ou non : réaction d'hypersensibilité avec fièvre, bronchospasme, hyper éosinophilie au stade de migration des larves ou malabsorption et stéatorrhée au stade adulte voire obstruction digestive ou biliaire. Le diagnostic repose sur l'examen des selles et la mise en évidence des œufs caractéristiques. Les traitements par albendazole sont contre-indiqués en cours de grossesse, le pyrantel ou la pipérazine ne seront utilisés qu'après le premier trimestre et qu'en cas de nécessité absolue.

6.12.2.3 *Trichocéphalose*

Nématode de 3 à 5 cm, le *Trichuris trichuria* se contracte par ingestion d'œufs et la forme adulte se développe dans le colon. L'affection peut être asymptomatique ou entraîner diarrhée et anémie. Le diagnostic repose sur la découverte des œufs à l'examen des selles. Le traitement de choix par albendazole est reporté après grossesse et allaitement.

6.12.2.4 *Ankylostomiase*

Les deux nématodes en cause sont le *Necator americanus* et l'*Ankylostoma duodenale*. Les larves traversent la peau et entrent dans la circulation sanguine, dans les poumons, elles passent des alvéoles à la trachée et sont ensuite avalées et se développent dans l'intestin grêle pour être expulsées dans les selles. La parasitose est rencontrée dans les zones tropicales et subtropicales. La symptomatologie est faite d'éruptions cutanées lors de la contamination ou de réaction d'hypersensibilité lors de la migration des larves, ensuite d'anémie lors du développement des adultes avec un déficit martial marqué surtout en cours de grossesse. Le traitement repose sur le traitement martial et sera reporté après grossesse et allaitement.

6.12.2.5 *Tænia*

Le parasite est composé d'une petite tête (scolex) et d'un corps avec des anneaux (proglittes) qui produisent les œufs. L'ingestion des œufs par un hôte approprié va entraîner la migration des larves dans de nombreux organes où elles s'enkystent et développent un ou plusieurs scolex. Lorsque la viande de l'hôte intermédiaire est consommée par l'hôte définitif le scolex est libéré et la forme adulte se développe dans l'intestin où elle peut atteindre une taille importante parfois de plusieurs mètres. L'homme est l'hôte définitif du *Taenia saginata* (hôte intermédiaire le bœuf), et du *Taenia solium*

(hôte intermédiaire le porc) mais peut être l'hôte intermédiaire du *Taenia solium* qui peut conduire à la cysticercose avec des lésions oculaires et cérébrales et l'hôte intermédiaire de l'*Eccchinococcus granulosus* (taenia du chien) qui peut se compliquer de localisation hépatique : kyste hydatique et échinococcose alvéolaire.

Le taenia adulte est le plus souvent asymptomatique et le diagnostic est fait devant l'expulsion des anneaux dans les selles, ceux-ci sont différents en fonction du type de taenia. Le *T. solium* doit être éradiqué pour éviter une cysticercose alors que le traitement d'un *T. saginata* sera différé après grossesse et allaitement.

Le traitement est l'albendazole, contre-indiqué en cours de grossesse ; le niclosamide et le praziquantel sont contre-indiqués au premier trimestre de la grossesse et, au cours de l'allaitement, ce qui implique son arrêt le jour de la prise et les trois jours suivants. La cysticercose relève le plus souvent de la chirurgie.

Conclusion

Les infections bactériennes et parasitaires survenant au cours de la grossesse sont à risque pour la future mère, le fœtus et le nouveau-né. Leur traitement prévient le risque fœtal. Toutefois, certains traitements antibiotiques et antiparasitaires ne peuvent être utilisés, en raison de leur toxicité, qu'après l'accouchement. Enfin, les infections peuvent être à l'origine d'un syndrome inflammatoire qui aggrave le risque de complication neurologique chez le prématuré.

Points forts

- Les infections au cours de la grossesse menacent la mère, le fœtus et le nouveau-né.
- Les infections urinaires sont les plus fréquentes.
- Les ruptures prématurées des membranes entraînent un double risque d'infection et de prématurité.
- Le risque d'atteinte fœtale/néonatale au cours des infections bactériennes de la femme enceinte dont gonococcie, listériose, chlamydie, syphilis sont maîtrisés par une antibiothérapie prénatale efficace.
- Les infections virales – CMV, herpès, VIH – menacent le fœtus et/ou le nouveau-né.

Références

- [1] Lindheimer MD, Katz AI. Renal physiology and disease in pregnancy. In: Seldin DW, Giebisch G, editors. The kidney physiology and pathophysiology. Raven press; 1992, p. 3371–431.
- [2] Cunningham FG, Lucas MJ. Urinary tract infections complicating pregnancy. Clin Obstet Gynaecol 1994;8:353–73.
- [3] Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2010;9:CD007855.

- [4] Windmer M, Gülmezoglu AM, Mignini L, Oganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD000491.
- [5] Romero R, Oyarzun E, Mazor M, et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery: low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989;73:576–82.
- [6] Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD007223.
- [7] Gomi H, Goto Y, Laopaiboon M, et al. Routine blood cultures in the management of pyelonephritis in pregnancy for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD009216.
- [8] Jolley JA, Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: an update on treatment options for optimal outcomes. *Drugs* 2010;70:1643–55.
- [9] Ancel PY. Épidémiologie de la rupture prématurée des membranes. Facteurs de risque et conséquences en termes de santé : morbidité et mortalité maternelle, néonatale et de la petite enfance. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999;28:607–25.
- [10] Goffinet F. Antenatal and peripartum antibiotic therapy in the case of premature rupture of the membranes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999;8:650–9.
- [11] Carrarach V, Botet F, Senis J, et al. Collaborative Group on PROM. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:298–302.
- [12] Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *TERMPROM Study group. N Engl J Med* 1996;334:1005–10.
- [13] Ovalle A, Martinez MA, Kakarieka E, et al. Antibiotic treatment of patients with term premature rupture of membranes reduces the rate of histological chorioamnionitis: a randomised clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12:35–41.
- [14] Liu P, Xu L, Sun Y, Wang Z. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiol Infect* 2014;142:1567–78.
- [15] Soares GR, Vieira RD, Pellizzer EP, Miyahara GI. Indications for the HPV vaccine in adolescents: a review of the literature. *J Infect Public Health* 2015;8:105–16.
- [16] Silver BJ, Guy RJ, Kaldor JM, et al. *Trichomonas vaginalis* as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2014;41:369–76.
- [17] Wendel K, Rompalo A. Scabies and pediculosis pubis: an update of treatment regimens and general review. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl. 2):S146–51.
- [18] Franssen L, Klauss V. Neonatal ophthalmia in the developing world. *Epidemiology, etiology, management and control. Int Ophthalmol* 1988;11:189–96.
- [19] Malhotra M, Sood S, Mukherjee A, et al. M. Genital Chlamydia trachomatis: an update. *Indian J Med Res* 2013;138:303–16.
- [20] Kohl KS, Markowitz LE, Koumans EH. Developments in the screening for *Chlamydia trachomatis*: a review. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:637–58.
- [21] Cohen I, Veille J-C, Calkins BM. Improved pregnancy outcome following successful treatment of Chlamydia infection. *JAMA* 1990;263:3160–3.
- [22] Ryan GM, Abdella TM, McNeeley G, et al. *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:34–9.
- [23] Mylonas I. Female genital Chlamydia trachomatis infection: where are we heading? *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1271–85.
- [24] Goulet V, Hedberg C, Le Monnier A, de Valk H. Increasing incidence of listeriosis in France and other European countries. *Emerg Infect Dis* 2008;14:734–40.
- [25] Goulet V, Leclerc A, King LA, et al. Surveillance de la listériose humaine en France, 1999–2011. *Bull Epidemiol Hebdomadaire* 2012(hors série):38–40.

- [26] Charlier-Woerther C, Lecuit M. Listériose et grossesse. *Presse Med* 2014;43(6 Pt 1): 676–82.
- [27] Allerberger F, Huhulescu S. Pregnancy related listeriosis: treatment and control. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:395–429.
- [28] Dupin N, Fathi D. Syphilis. *Presse Med* 2013;42:446–53.
- [29] Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, et al. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2013;91:217–26.
- [30] Shahrook S, Mori R, Ochirbat T, Gomi H. Strategies of testing for syphilis during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD010385.
- [31] Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA* 2014;312:1905–17.
- [32] Walker GJ. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD001143.
- [33] Pilms B, Jullien V, Sobel J, et al. Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:14–22.
- [34] Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:114–28.
- [35] Jones JL, Schulkin J, Maguire JH. Therapy for common parasitic diseases in pregnancy in the United States: a review and a survey of obstetrician/gynecologists' level of knowledge about these diseases. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60:386–93.
- [36] Carlier Y, Truyens C, Deloron P, Peyron F. Congenital parasitic infections: a review. *Acta Trop* 2012;121:55–70.
- [37] Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med* 2014;370:2211–8.
- [38] Radeva-Petrova D, Kayentao K, Ter Kuile FO, et al. Drugs for preventing malaria in pregnant women in endemic areas: any drug regimen versus placebo or no treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD000169.
- [39] Vottier GL, Arsac M, Farnoux C, et al. Congenital malaria in neonates: two case reports and review of the literature. *Acta Paediatr* 2008;97:505–8.
- [40] Mpairwe H, Tweyongyere R, Elliott A. Pregnancy and helminth infections. *Parasite Immunol* 2014;36:328–37.
- [41] Abdoli A, Pirestani M. Are pregnant women with chronic helminth infections more susceptible to congenital infections? *Front Immunol* 2014;5:53.
- [42] Imhoff-Kunsch BL, Briggs V. Anthelmintics in pregnancy and maternal, newborn and child health. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(Suppl. 1):223–38.

Infections primitives systémiques et focales bactériennes : diagnostic, pronostic et traitement

7

Early- and late-onset neonatal bacterial primitive sepsis: Diagnosis, prognosis and treatment

Yannick Aujard

Pôle de périnatalogie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France
mail : yannick.aujard@rdb.aphp.fr

Résumé

Les infections materno-fœtales (IMF) précoces sont révélées par un teint gris, une mauvaise réactivité, une polypnée, un geignement et/ou une détresse respiratoire avec des signes de lutte. L'existence d'un syndrome inflammatoire biologique oriente le diagnostic. La confirmation bactériologique par les hémocultures est rare. Le choix de l'antibiothérapie de première intention repose sur la connaissance de l'épidémiologie microbienne au plan national et local, ainsi que sur les recommandations des sociétés savantes. Ce choix est modifié d'emblée lorsque des germes rares ou de sensibilité inhabituelle ont été isolés, en particulier dans le prélèvement vaginal maternel. L'antibiothérapie initiale associe, dans un but de synergie, une β -lactamine, le plus souvent une céphalosporine et un aminoside. La tri-antibiothérapie associant à l'amoxicilline, le céfotaxime et un aminoside est réservée aux sepsis graves/sévères jusqu'à identification du germe. La durée de l'antibiothérapie dépend surtout de la localisation de l'infection. Les infections tardives primitives (ITP) sont rarement des infections systémiques isolées. Les principales localisations sont les infections pulmonaires, urinaires, méningées et ostéo-articulaires qui ont chacune leur épidémiologie bactérienne. Contrairement aux IMF, la fièvre est un signe révélateur fréquent qui implique une hémoculture, un ECBU et, souvent, une ponction lombaire. Le choix de l'antibiothérapie dépend des signes d'appel mais associe habituellement une β -lactamine et un aminoside.

Mots clés : Infection materno-fœtale ; Infection tardive primitive ; Infections systémiques ; Infections focales ; Antibiothérapie

Abstract

First clinical signs of bacterial early-onset sepsis (EOS) are often subtle and non-specific : diminished activity, lethargy, vaso-motor skin abnormalities, polypnea, grunting and/or respiratory distress. Clinical suspicion is confirmed by biological inflammatory

response, but hemogram and CRP-PCT increase are neither specific nor sensitive enough during the first hours of life. Confirmed sepsis by a positive blood culture is rare. First line antibiotherapy depends on national bacterial epidemiology and scientific society recommendations. This choice can be changed according to unusual bacteria isolation in vaginal sample. A combination of a β -lactamin with an aminoglycoside is the most commonly used. A triple association with amoxicillin + cefotaxime + aminoglycoside is reserved for the most severe cases of EOS. Antibiotic duration depends on localisation. Isolated systemic primitive late-onset sepsis (LOS) is infrequently systemic infections. Main localisations are pulmonary, urinary, meningeal and bones/joints infections. Each focal localisation has specific bacterial epidemiology. Fever, contrary to EOS, is the most frequent clinical sign and needs a complete bacterial screening including blood, urinary and CSF cultures. Choice of antibiotherapy depends, in part, on clinical symptoms and localisations. A combination of a β -lactamin and aminoglycoside is commonly recommended.

Keywords: Early-onset sepsis; Primitive late-onset sepsis; Systemic infection; Focal infections; Antibiotherapy

7.1 Infections materno-fœtales

7.1.1 *Signes cliniques*

Aucun signe clinique n'est spécifique d'infections materno-fœtales (IMF). Les données maternelles en faveur d'une infection bactérienne maternelle sont, en dehors de la fièvre, une fatigabilité, des signes urinaires ou des signes évocateurs de chorioamnionite : utérus douloureux, tachycardie fœtale, liquide teinté. Ils sont inconstants, leur absence n'éliminant pas une infection fœtale [1]. Chez le nouveau-né, les signes cliniques sont variables (Chapitre 4). Trois sont fréquents : une détresse respiratoire associant polypnée avec signes de lutte, un ballonnement abdominal inexpliqué et une mauvaise coloration périphérique [2]. Cette mauvaise spécificité de la symptomatologie explique la fréquence de l'antibiothérapie présomptive chez des nouveau-nés présentant des signes compatibles avec une infection mais, en réalité, secondaire à une autre cause, souffrance neurologique, troubles du métabolisme ou prématurité inexpliquée mais d'origine non infectieuse.

7.1.2 *Localisations*

Les infections d'allure systémique, sans signe de localisation, sont fréquentes. Elles se traduisent par une polypnée, une instabilité hémodynamique, un teint gris, une mauvaise réactivité [2]. Toutefois, des signes respiratoires sont souvent au premier plan, traduisant une atteinte parenchymateuse ou, en l'absence de signe de lutte, une acidose. Les pneumopathies congénitales sont secondaires à une bactériémie d'origine transplacentaire ou, plus souvent, à une contamination pulmonaire directe par le liquide amniotique infecté. Elles associent des signes cliniques de détresse respiratoire, un syndrome inflammatoire, des anomalies radiologiques et une hypoxémie de

gravité variable [3] ; leur évolution est favorable après au moins cinq jours d'antibiothérapie. Elles peuvent rester paucisymptomatiques et n'être découvertes que grâce à la réalisation d'une saturation transcutanée en O₂ [4]. Les germes des pneumopathies sont le streptocoque B (SGB) et *Escherichia coli* (*E. coli*). Le rôle pathogène des mycoplasmes (*Ureaplasma urealyticum* et *Mycoplasma hominis*) est discuté ; ils peuvent être responsables, chez le nouveau-né, d'une pneumopathie précoce et l'association avec une hyperleucocytose élevée est évocatrice. L'ictère précoce, avant H24, est rare. Le purpura est en règle révélateur d'une thrombopénie compliquant l'infection. L'hépatomégalie est inconstante de même que la splénomégalie, plus fréquente dans les infections virales que dans les infections bactériennes. Deux autres marqueurs précoces sont à prendre en compte : un profil anormal du rythme cardiaque – avec une perte de variabilité et des décélérations transitoires – et une saturation transcutanée en oxygène (SaO₂) inférieure à 95 % avant 12 heures de vie et sans amélioration deux heures plus tard [4] (Chapitre 4).

7.1.3 Signes biologiques

Le diagnostic d'IMF est posé sur une combinaison d'arguments cliniques et biologiques – prélèvements bactériologiques et CRP ± PCT – et sur leur évolution dans les 48 premières heures de vie [5–8]. La sensibilité et la spécificité insuffisantes des paramètres diagnostiques – en particulier la NFS – expliquent une (trop) large utilisation des antibiotiques dans les premiers jours de vie chez les nouveau-nés symptomatiques [2]. La surveillance et l'évaluation séquentielle de ces paramètres permettent soit de confirmer la suspicion diagnostique initiale, soit de l'infirmier et d'interrompre le traitement au deuxième ou troisième jour de vie, en se servant de leur bonne valeur prédictive négative. Une anomalie biologique *isolée* – augmentation de la CRP en particulier – n'est pas une indication à débiter une antibiothérapie.

7.1.4 Pronostic

Le taux de mortalité est très variable selon les pays, les localisations infectieuses, le germe et l'âge gestationnel. Trois facteurs, en dehors d'un traitement inefficace ou retardé, sont associés à une mortalité élevée :

- une virulence particulière de certaines souches, responsables de formes fulminantes à début très précoce : SGB sérotype III et *E. coli* K1 dans les méningites ;
- une localisation méningée dont la mortalité est de 10 à 15 % ;
- une prématurité pour laquelle, au-delà des âges gestationnels extrêmes, l'infection bactérienne reste la première cause de mortalité.

La mortalité des septicémies chez le prématuré est de 11 % pour les SGB, 41 % pour les *E. coli*, 62 % pour les *Pseudomonas* et 28 % pour les *Candida*. Les séquelles sont surtout importantes en cas de localisations méningées et s'observent chez 20 à 50 % des enfants atteints de méningite à SGB : déficits moteurs et/ou sensoriels et/ou intellectuels, troubles du langage, crises convulsives, hydrocéphalie (Chapitre 8).

7.1.5 Traitement

Les recommandations de l'ANAES datent de 2002 [9] ; elles sont en cours d'actualisation. Le choix de l'antibiothérapie de première intention, ou probabiliste, repose sur un pari d'efficacité couvrant 90 % des germes en cause. Leur répartition évolue dans le temps, selon les pays/régions et l'âge gestationnel. Ainsi, l'incidence des infections précoces à SGB a diminué grâce à l'antibiothérapie per-partum des femmes colonisées ; celle des infections à *Listeria* également grâce à une politique de prévention et de dépistage vétérinaire et alimentaire [10] ; l'incidence des entérocoques est restée stable. Les entérobactéries, essentiellement *E. coli*, ont une responsabilité croissante et sont devenues les premiers germes responsables d'infection systémique chez le prématuré. La résistance des *E. coli* à l'ampicilline a augmenté de façon importante entre 1980 et 2000 ; elle est relativement stable, entre 40 et 50 % selon les régions. L'émergence d'*E. coli* résistants à l'ampicilline dans les années 1985 a été à l'origine de l'introduction des céphalosporines dans le traitement des IMF [11]. De façon plus inquiétante, la proportion d'*E. coli* isolés des prélèvements vaginaux de dépistage réalisés à Robert-Debré au début du neuvième mois de grossesse et résistants aux céphalosporines de troisième génération (C3GR) est passée de 0 en 2000 à 4,6 % en 2010 [12]. L'incidence de ces bactéries multirésistantes (BMR) est très variable d'un pays à l'autre, ce qui a fait définir des zones mondiales à risque (Inde, Asie...) à prendre en considération dans le choix du traitement initial en cas de suspicion d'IMF si la mère a récemment voyagé [13]. Plus récemment, les staphylocoques coagulase négative (SCoN), premiers germes en cause dans les infections nosocomiales associées à un cathéter veineux central (CVC), semblent pouvoir être responsables d'IMF chez le grand prématuré [13].

7.2 Infections tardives primitives

Elles se révèlent au-delà du quatrième ou sixième jour de vie, le plus souvent dans les deux dernières semaines. Les infections bactériennes tardives correspondent aux *late-onset diseases* (LOS) des Anglo-Saxons. Elles sont séparées en semi-tardives (j4/j6 et j28) et tardives (j29–j89) [14] ; toutefois, les LOS associent souvent, dans la littérature anglo-saxonne, les infections tardives primitives (ITP) et les infections nosocomiales. La pathogénie des ITP et leur expression clinique sont fonction du germe et de la localisation. La contamination est habituellement postnatale. Les agents infectieux transmis par la salive sont plus souvent des virus – respiratoires, digestifs ou méningés – que des bactéries. En revanche, les mains colonisées peuvent être à l'origine d'une infection virale comme d'une infection bactérienne (Chapitre 1). Ces infections sont, chez le nouveau-né, facilitées par l'absence d'anticorps et le caractère souvent massif de la colonisation. Un déséquilibre entre espèces microbiennes et/ou des facteurs de virulence spécifiques peut expliquer qu'à partir d'une colonisation bactérienne asymptomatique puisse survenir une infection systémique, secondaire à une translocation digestive.

Le germe le plus souvent en cause dans les ITP bactériennes est le SGB ; leur incidence est de 0,32 pour 1000 naissances en Europe [14]. Les tableaux cliniques sont très variés : infections systémiques (57 %), confirmées par une hémoculture positive, méningite (36 %) ou infections focales : adénite, ostéoarthrite, sous-maxillite, parotidite ou pneumopathie. La source de la contamination est habituellement maternelle, pré-/per- ou, le plus souvent, postnatale ; le germe est alors retrouvé dans l'écosystème digestif du nouveau-né. Les autres bactéries en cause sont les bacilles Gram négatif, les autres streptocoques, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*. Comme dans les infections précoces, les infections tardives peuvent se compliquer, en cas de bactériémie, d'invasion méningée dont le diagnostic et la prise en charge sont détaillés au Chapitre 8.

7.2.1 Localisations

Les ITP se présentent plus souvent sous la forme d'atteinte focale que systémique.

7.2.1.1 Pneumopathie

Les pneumopathies postnatales primitives bactériennes sont rares, à pneumocoque, *Haemophilus*, ou à staphylocoque doré (staphylococcie pleuropulmonaire) dans les pays en voie de développement (PEVD). Les pneumopathies virales sont les plus fréquentes, surtout à adénovirus et virus respiratoire syncytial (VRS), et mixtes dans près de 30 % des cas [15]. L'atteinte pulmonaire est révélée par une détresse respiratoire associant polypnée et signes de lutte de sévérité variable. Sa tolérance est appréciée sur la régularité de la fréquence respiratoire, l'existence d'apnées et la mesure de la SaO₂ transcutanée. L'auscultation est souvent normale. Les signes radiologiques des infections pulmonaires sont parfois évocateurs d'infection – foyer segmentaire ou lobaire, opacités micro- et macronodulaires ou infiltrats dans les deux champs – mais sont souvent non spécifiques [3] (Figure 7.1). Des lésions extensives – type abcès ou délabrements nécrotiques – sont rares et elles sont surtout le fait de certains staphylocoques dorés et d'entérobactéries dont les klebsielles.

Le diagnostic étiologique est difficile. En ventilation spontanée, l'isolement d'un seul agent infectieux – virus ou bactérie – dans les sécrétions pharyngées, avec une concentration élevée et de nombreux polynucléaires, est en faveur de la responsabilité de ce pathogène. Chez l'enfant intubé, la culture des aspirations trachéales n'est interprétable qu'au décours de l'intubation car la colonisation secondaire de la sonde est rapide. Dans les cas sévères, un lavage broncho-alvéolaire est réalisable mais sa sensibilité reste à déterminer chez le nouveau-né ; il reste indispensable en cas de suspicion de pneumopathie à cytomégalovirus (CMV) (Chapitre 12).

L'atteinte pulmonaire à *Chlamydia trachomatis* n'apparaît qu'après un délai de trois à 15 jours après la naissance et fait habituellement suite à une conjonctivite (Chapitre 10) ; elle peut s'associer à une hyperéosinophilie. D'autres pathogènes – CMV, herpès, mycoplasmes génitaux – peuvent être en cause. Les infections à *Mycoplasma pneumoniae* ne sont pas observées en période néonatale contrairement aux mycoplasmes génitaux (*M. hominis* et *Ureaplasma*) qui s'associent à une hyperleucocytose importante.

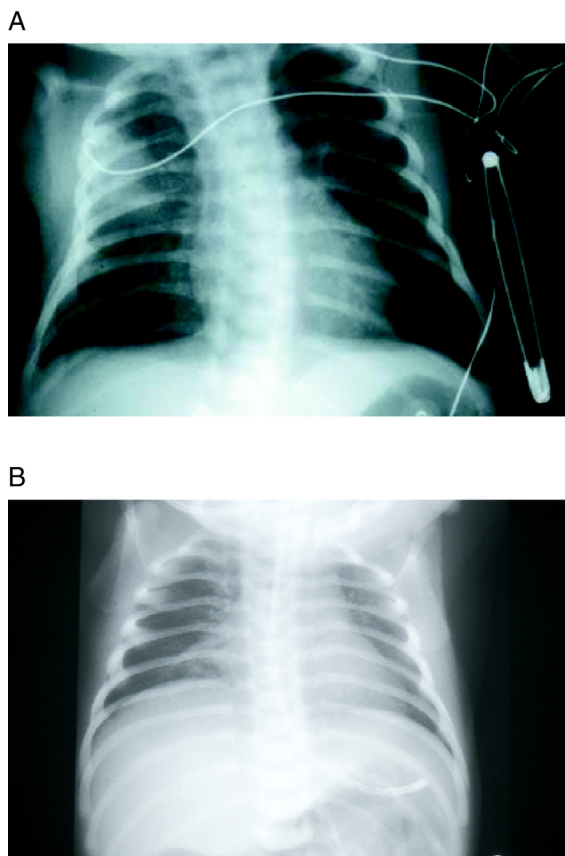


Figure 7.1 Radiographies pulmonaires. Pneumopathie bactérienne.

A. Foyer segmentaire (*Escherichia coli*). B. Foyer du lobe moyen + opacités trabéculaires (SGB).

Le syndrome inflammatoire clinique et biologique est d'intensité variable mais souvent plus élevée dans les pneumopathies tardives que dans les localisations pulmonaires des IMF : fièvre supérieure à 38,5°C et CRP supérieure à 40 mg/L. Des taux élevés de CRP et/ou de PCT sont en faveur d'une infection bactérienne.

La majorité des infections respiratoires néonatales tardives est d'évolution favorable. Il existe des formes sévères, voire graves, entraînant une hypoxie justifiant une ventilation artificielle, invasive ou non, voire le recours à la ventilation à haute fréquence, et au NO inhalé en cas d'hypertension artérielle pulmonaire associée. Les pneumopathies virales sont rarement très hypoxémiantes ; elles requièrent alors une supplémentation en oxygène par sonde nasale ou par ventilation non invasive (CPAP). Toutefois, elles peuvent se compliquer d'apnées centrales qui requièrent également une ventilation nasale ; ce risque justifie une hospitalisation de 48 heures chez l'enfant de moins d'un mois.

Le traitement repose sur l'antibiothérapie en cas de suspicion de pneumopathie bactérienne, par voie intraveineuse ou par os en fonction de la tolérance respiratoire.

La combinaison amoxicilline/acide clavulanique est la plus utilisée. L'absence de diagnostic étiologique de certitude associée à la faible spécificité des signes cliniques et biologiques pour différencier infection bactérienne et virale explique un recours souvent excessif à l'antibiothérapie.

7.2.1.2 Infections intestinales

Les infections invasives digestives bactériennes s'observent surtout dans les PEVD où elles sont souvent épidémiques. Elles sont responsables de près de quatre millions de morts par an. Les trois germes les plus fréquemment en cause sont les colibacilles entéropathogènes (EPEC) et entérotoxigènes (ETEC), les salmonelles et les shigelles [16]. D'autres germes sont plus rarement en cause, ainsi *Campylobacter fetus* et *Yersinia enterocolitica* [17,18]. Elles se traduisent par une gastroentérite aiguë modérément fébrile avec vomissements et selles aqueuses ; le risque de déshydratation aiguë est particulièrement sévère en période néonatale. Certaines diarrhées invasives s'associent à des manifestations systémiques. L'allaitement maternel a un rôle protecteur.

Le traitement antibiotique est inutile dans les diarrhées de type toxinique. La sévérité potentielle, chez le nouveau-né, des diarrhées invasives justifie le recours à une antibiothérapie ayant une bonne concentration systémique et digestive du type ceftriaxone ± aminoside par voie parentérale. L'utilisation d'un macrolide a été proposée dans les infections à *Campylobacter* et *Yersinia*.

7.2.1.3 Infections urinaires

La prévalence des infections urinaires (IU) néonatales est de 0,7 à 1 % chez le nouveau-né à terme [19] et 3 % chez le prématuré [20]. La prédominance masculine est de près de 90 %. Les premiers signes cliniques sont peu spécifiques : anorexie, mauvaise prise de poids, troubles digestifs (vomissements, diarrhée), refus d'alimentation, troubles de la réactivité. La fièvre est le signe inaugural le plus fréquent, 50 à 70 % des cas [21]. L'hémoculture est positive dans 21 % des cas et peut se compliquer d'atteinte méningée dans 5 à 6 % des cas [22]. La révélation par un ictère cholestatique, conséquence d'une angiocholite à *E. coli*, est rare. Le diagnostic des IU repose sur l'ECBU. Le recueil en poche stérile autocollante peut être responsable de faux positifs : contamination par des bactéries d'origine balanique et « fausse » leucocyturie secondaire à la stagnation des urines dans la poche. Ce risque impose une surveillance de la première miction et un changement de poche après 20 minutes. La ponction sus-pubienne, guidée ou non par l'échographie, est une technique invasive qui n'est pas faite en première intention ; elle est utile en cas de diagnostic douteux. L'ECBU confirme l'infection devant une bactériurie supérieure ou égale à 10^6 germes/mL et une pyurie associée, présente dans 80 % des cas. *E. coli* est isolé dans 90 % des cas ; les autres germes responsables d'IU communautaires sont les entérocoques et les staphylocoques. Les IU sont à distinguer des bactériuries, en particulier à SGB, contemporaine d'une bactériémie. Une entérobactérie résistante aux céphalosporines – par sécrétion de β -lactamase à spectre étendu ou de céphalosporinase – peut être responsable d'IU chez le nouveau-né comme chez l'adulte. Le bilan bactériologique doit associer à l'ECBU, une hémoculture et une ponction lombaire en cas de fièvre et/ou de signes neurologiques associés.

Une uropathie est associée dans 30 % des cas, ce qui implique un bilan systématique associant une échographie rénale, à la recherche d'une atteinte parenchymateuse, au moment de l'épisode aigu et une cystographie rétrograde un mois plus tard [19]. Les complications suppuratives locales sont exceptionnelles : prostatite, orchite, épididymite.

Le choix des antibiotiques est fonction de leur spectre antibactérien et de leur concentration élevée dans le parenchyme rénal et les urines. L'utilisation d'une β -lactamine et d'un aminoside est habituelle. Une association, type céfotaxime (ou ceftriaxone après l'âge d'un mois) + un aminoside dans les deux à trois premiers jours, est la plus utilisée. Un examen cytot bactériologique des urines contrôle la stérilisation, 48 heures après le début du traitement. La durée totale du traitement est de sept jours en l'absence d'autre localisation. Le contrôle de l'ECBU après l'arrêt du traitement n'est plus systématique. En cas d'anomalies des voies urinaires, un traitement prophylactique est nécessaire par le céfuroxime (5–10 mg/kg/j en une fois) ou, après six semaines, par la combinaison triméthoprim/sulfaméthoxazole.

7.2.1.4 Infections cutanées [23]

Les infections cutanées bactériennes ont une origine variable : liquide amniotique infecté (staphylocoque, *Candida*) ; contamination au passage dans la filière génitale (*Candida*, herpès) ou postnatale (herpès, staphylocoque, *Candida*).

Les éruptions maculopapuleuses sont le plus souvent d'origine virale : rubéole, rougeole, cytomégalovirus et surtout entérovirus (Figure 7.2). Toutefois, un érythème maculeux peut révéler une syphilis congénitale précoce, une infection à streptocoque A ou à staphylocoque, une toxoplasmose congénitale ou une infection à *Candida* [24]. Une éruption bulleuse peut être secondaire à une infection bactérienne (staphylocoques surtout, mais aussi streptocoques A, *Pseudomonas*) ou virale. Les éruptions vésiculeuses ou pustuleuses témoignent d'une infection bactérienne (staphylocoques



Figure 7.2 Éruption plantaire due à entérovirus.

dorés), mycosique (*Candida albicans*) ou virale (varicelle, herpès) [24,25]. L'association à une cellulite est rare.

La démarche diagnostique doit différencier les infections cutanées localisées des infections associées, ou révélant une infection systémique, en particulier virale. Le diagnostic étiologique repose sur l'examen microbiologique des lésions cutanées ou muqueuses de l'enfant et, éventuellement, de la mère (prélèvement vaginal) : culture bactériologique, cytodiagnostics, voire microscopie électronique. Le bilan systémique – PCR sang et LCR – complète le bilan local, en particulier en cas de suspicion d'herpès.

Le traitement comporte des soins locaux avec une solution antiseptique type Hexomédine[®] aqueuse, souvent associées à une pommade antibiotique (Auréomycine[®], Fucidine[®]) ou antifongique. La plupart des dermatoses infectieuses du nouveau-né justifient en outre une antibiothérapie, per os en l'absence de signe systémique : la pristinamycine a une très bonne diffusion mais n'a pas de présentation pédiatrique ; l'amoxicilline ± acide clavulanique est la plus utilisée. En cas d'infection à *Candida*, un antifongique comme le fluconazole prévient les risques de dissémination systémique. La prévention des infections cutanées bactériennes repose sur les mesures d'hygiène et d'asepsie avec éloignement de tout sujet contact à haut risque de contamination (furuncle ou panaris à staphylocoques, infections à streptocoque A).

L'omphalite est une infection ombilicale secondaire le plus souvent à *Staphylococcus aureus*, qui nécessite un traitement local. Une omphalite à *Proteus* peut se compliquer d'abcès cérébral, sans méningite, secondaire à une bactériémie ; elle nécessite un traitement local et un traitement antibiotique général.

7.2.1.5 Infections ostéo-articulaires

Infections hématogènes

Ce sont les plus fréquentes, soit à partir d'une bactériémie primitive, soit à partir d'une porte d'entrée cutanée, ombilicale ou d'un cathéter. L'atteinte initiale est métaphysaire. Son extension vers l'épiphyse avec destruction des cartilages de conjugaison est fréquente et génératrice de séquelle (trouble de croissance). L'arthrite septique par contiguïté complique une ostéomyélite des os longs dans près de 40 % des cas [26]. Les trois localisations les plus fréquentes sont le fémur, l'humérus et le tibia mais toutes les localisations sont possibles en particulier clavicules, maxillaire, vertèbres, os plats.

Infections par contiguïté

L'ostéite du calcanéum, complication historique mais toujours possible des micro-prélèvements, est évitée en respectant la zone à risque qu'est le talon et en ne prélevant que sur sa partie externe ou sur la pulpe des orteils, et par une désinfection cutanée efficace. Un abcès primitif, scalp, abcès rétropéritonéal..., peut se compliquer d'une atteinte osseuse secondaire.

Clinique

Au plan clinique, l'atteinte osseuse est souvent paucisymptomatique et la fièvre absente. Les signes d'appel locaux sont également inconstants : rougeur, hypersensibilité locale. Ils sont parfois au premier plan, sous la forme d'abcès sous-cutanés ou de cellulite ; la

démarche est alors de rechercher l'atteinte osseuse sous-jacente. Une impotence, l'asymétrie des mouvements ou l'inconfort/douleur induit par les changements de position, un empâtement localisé peuvent être révélateurs d'une infection articulaire. Cette impotence n'est pas toujours facile à mettre en évidence, en particulier chez le prématuré ; elle se détecte sur une asymétrie des mouvements, plus facilement mise en évidence au niveau des membres inférieurs en soulevant le nouveau-né sous les épaules. Au membre supérieur, elle peut faire évoquer une « pseudo »paralysie. Les atteintes osseuses se révèlent rarement par un syndrome infectieux de type septicémique.

Arthrites

Elles compliquent, dans près de 50 % des cas, une infection d'un os long mais peuvent être primitives après une contamination hématogène [27,28]. Elles sont uniques ou multiples. Les signes inflammatoires péri-articulaires – rougeur, chaleur, empâtement – et l'impotence associée orientent le diagnostic.

Diagnostic radiologique

Les modifications osseuses – apposition périostée, lésions ostéolytiques, œdème des parties molles – sont assez précoces dans les sept premiers jours. Une radiographie controlatérale facilite l'analyse des images et/ou met en évidence des lésions pluri-focales.

Les signes échographiques précèdent les signes radiologiques, révélant un épaississement des parties molles et/ou, en cas d'arthrite, un élargissement de l'espace articulaire. La scintigraphie, essentiellement au technétium 99m, a une excellente sensibilité et est précocement positive, deux à trois jours après le début de l'infection. Elle confirme l'atteinte osseuse et peut révéler des atteintes multifocales infracliniques.

Diagnostic biologique

Un syndrome inflammatoire avec augmentation de la CRP n'est retrouvé que dans la moitié des cas. L'hémoculture est essentielle puisque mettant en évidence un germe dans 70 % des cas. La ponction articulaire sous échographie est indispensable en cas de suspicion d'arthrite. Elle permet l'identification du germe et la détermination de son antibiosensibilité.

Diagnostic bactériologique

Les germes les plus fréquemment responsables d'infection ostéo-articulaires, chez le nouveau-né, sont les *S. aureus* ; certaines souches sont sécrétrices de toxine (leucocidine de Panton et Valentine). Les autres germes sont les SGB, les *Proteus* et les entérobactéries dont les salmonelles, sensibles ou résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G) [29] et les *Candida* [24]. Chez le prématuré, les SCoN peuvent également être responsable d'ostéomyélite. Les infections à *Kingella kingae* – qui sont les plus fréquemment responsable d'arthrites chez le nourrisson et l'enfant – n'ont pas été rapportées chez le nouveau-né.

Traitement

Il repose sur l'immobilisation et l'antibiothérapie. Il est orienté par l'examen cytotabériologique du liquide articulaire. En première intention, il associe soit céfotaxime + fosfomycine, combinaison qui a une bonne activité antistaphylococcique, soit – comme

chez le nourrisson, céfamandole (35/mg/kg/6 h) + gentamycine + clindamycine en cas de choc toxinique. Les infections osseuses à entérobactéries sont traitées par une C3G type céfotaxime. L'antibiothérapie parentérale, chez le nourrisson, a été raccourcie à un maximum de sept jours, en l'absence de complication – syndrome inflammatoire persistant, abcès dépisés par l'imagerie, qui implique une poursuite de la voie intraveineuse et un drainage en cas d'abcès. Ce traitement parentéral court n'a pas été évalué chez le nouveau-né. La durée de l'antibiothérapie orale, en relais, est de quatre à six semaines après disparition du syndrome inflammatoire. Sont utilisés pour *S. aureus* méti-S, amoxicilline/acide clavulanique ; *S. aureus* méti-R, clindamycine ; streptocoque B, amoxicilline [30] ; pour les bacilles Gram négatif sensibles, la ciprofloxacine per os est utilisable (hors AMM).

7.2.1.6 Infections oculaires

Les conjonctivites sont la localisation la plus fréquente ; elles sont évoquées devant une rougeur de l'œil, un larmoiement et une sécrétion agglutinant les cils. La conjonctivite à gonocoques – avec son risque de fonte purulente de l'œil [31] – est devenue exceptionnelle en France depuis l'instillation oculaire à la naissance d'un collyre antibiotique type rifampicine qui a remplacé le nitrate d'argent. Les germes les plus fréquents sont les staphylocoques et les *Haemophilus*. D'autres bactéries peuvent être en cause dont les entérobactéries et les *Pseudomonas*, ce qui justifie un prélèvement chez le nouveau-né hospitalisé. La fréquence des conjonctivites à *C. trachomatis* est mal connue ; au plan clinique, les sécrétions sont purulentes, parfois hémorragiques. Ce germe est à évoquer si les cultures bactériennes sont stériles ; les sérotypes responsables de conjonctivite en Europe et aux États-Unis sont différents de ceux responsables du trachome en Afrique. Le traitement utilise un collyre antibiotique, rifampicine ou tobramycine, jusqu'à disparition des symptômes. En cas d'infection à *Chlamydia*, une antibiothérapie générale per os par un macrolide type josamycine est systématique pour prévenir la dissémination pulmonaire (Chapitre 10) ; l'azithromycine, une fois par semaine, a été récemment proposé. En cas de gonogoccie, une antibiothérapie par C3G intraveineuse est recommandée (céfotaxime, ceftriaxone) [31].

7.2.1.7 Infections ORL

Otite moyenne aiguë

L'otite moyenne aiguë est la moins rare des atteintes infectieuses ORL du nouveau-né (0,6 %). Une intubation prolongée, en particulier chez le prématuré [32], est un facteur favorisant. Sa sévérité est liée à la nature des germes responsables – pneumocoques, streptocoques A, staphylocoques, *Haemophilus*, entérobactéries et *Pseudomonas* – et à la gravité des complications neurologiques éventuelles (abcès du cerveau, méningite) [33]. Le diagnostic clinique est facilité par l'otoscopie pneumatique et permet de différencier les otites externes, les plus fréquentes, des otites moyennes aiguës. Rarement réalisée chez le nourrisson, la paracentèse permet chez le nouveau-né, sans être systématique, l'isolement et l'antibiogramme du germe isolé. L'antibiothérapie initiale associe en première intention une C3G. Elle est adaptée en fonction de l'antibiogramme.

Laryngites

Les laryngites néonatales infectieuses sont exceptionnelles. Elles sont d'origine bactérienne [34] ou virale, en particulier herpétique [35]. Une dyspnée inspiratoire ou une dysphonie justifient une laryngoscopie à la recherche de signes inflammatoires sur les trois étages du larynx. Cet examen permet d'éliminer une origine tumorale et surtout inflammatoire (reflux gastro-œsophagien), et de poser le diagnostic étiologique par culture des sécrétions locales. Enfin, la contamination per-natale des papillomavirus est fréquente mais reste habituellement asymptomatique chez l'enfant. Toutefois, les sérotypes 6 et 11 peuvent se compliquer de papillomatose laryngée chez le nourrisson [36].

7.3 Aspects thérapeutiques des infections primitives

7.3.1 Traitements curatifs

7.3.1.1 Principes

Le choix d'une antibiothérapie probabiliste, utilisée avant l'identification du germe et de son antibiogramme, est basé sur un pari d'efficacité de 90 %. C'est ce raisonnement qui avait conduit à proposer, il y a 25 ans, une triple combinaison ampi/amoxicilline + céfotaxime et aminoside comme traitement de première intention des IMF [11]. Le rationnel de l'association à un aminoside est leur effet synergique avec une β -lactamine et le maintien d'une bactéricidie en cas de concentration bactérienne élevée malgré un éventuel effet inoculum. Les SGB restent, au plan mondial, les premiers germes responsables d'IMF. Les *E. coli* sont devenus les premiers germes responsables d'infection systémique chez le prématuré au moins dans les pays industriels ; leur taux de résistance à l'ampicilline, actuellement stable, est proche de 40 % en France. Parmi les entérobactéries, certaines souches d'*E. coli* et de klebsielles essentiellement ont acquis une résistance aux C3G, devenant des bactéries multirésistantes (BMR). L'incidence des BMR est très variable d'un centre et surtout d'un pays à l'autre, ce qui a fait définir des zones mondiales à risque (Inde, Asie...) à prendre en considération dans le choix du traitement initial en cas de suspicion d'IMF [13].

Le choix de l'antibiothérapie de première intention tient compte de l'épidémiologie bactérienne qui varie en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge postnatal, des signes de localisation éventuelle, du prélèvement vaginal (PV) et des prélèvements périphériques, s'ils sont disponibles, et du bilan biologique initial.

7.3.1.2 Infections materno-fœtales

Les infections sévères/graves (état de choc, coma, méningite probable) sont initialement traitées par la triple association amoxicilline + céfotaxime + aminoside pendant 48 heures.

Chez le nouveau-né à terme, le choix le plus fréquent est ampi/amoxicilline + aminoside.

Chez le prématuré, l'association céfotaxime + aminoside est la plus logique.

En cas d'isolement, chez la mère (PV), d'une entérobactérie résistante aux céphalosporines 3 – ou d'un séjour récent dans un pays à risque de BMR – l'association méropénème + aminoside est la plus logique (l'imipénème contenant de la cilastatine, toxique pour le système nerveux [convulsions], est à éviter).

L'antibiothérapie est adaptée après 24 à 48 heures en fonction de l'isolement du germe pathogène isolé. En l'absence de germe et uniquement si l'évolution clinicobiologique confirme l'hypothèse infectieuse, le traitement est poursuivi en monothérapie, habituellement par une β -lactamine. Certains germes impliquent un changement d'antibiothérapie. Ainsi, les staphylocoques sont traités par vancomycine + aminoside ; les *Pseudomonas* par ceftazidime + aminoside.

La durée du traitement antibiotique varie selon la localisation, de sept à dix jours, sauf en cas de méningite où elle est de 15 à 21 jours (Chapitre 8).

La seule voie d'abord recommandable est la voie intraveineuse ; la voie intramusculaire est à éviter à la fois pour la douleur induite par les injections répétées, deux à trois fois par 24 heures, et le risque de complication locale. Les posologies sont adaptées en fonction de la maturation rénale et de la demi-vie des antibiotiques (Chapitre 15). La voie orale n'est pas indiquée.

La gentamycine est l'aminoside le plus fréquemment utilisée en raison de sa présentation galénique, de son faible prix et de son activité sur les souches de SGB ayant développé un haut niveau de résistance. Les aminosides sont utilisés en dose unique journalière pendant 48 à 72 heures sauf germe particulier (*Listeria*, entérocoque) (Chapitres 10 et 15).

7.3.1.3 Infections tardives primitives

Le choix de l'antibiothérapie dépend avant tout de la localisation et a été abordé dans les paragraphes précédents. Le diagnostic d'infection virale est souvent difficile, sauf dans les pneumopathies grâce au contexte clinicoradiologique. Globalement :

- les infections d'allure systémique, avec ou sans localisation méningée, sont initialement traitées par céfotaxime ou ceftriaxone + aminoside ; une suspicion de *Listeria* implique d'ajouter l'amoxicilline (Chapitre 10) ;
- les infections bactériennes pulmonaires sont traitées en monothérapie par voie intraveineuse en cas de détresse respiratoire par céfotaxime ou ceftriaxone. Si la détresse est bien tolérée un relais rapide per os par amoxicilline/acide clavulanique est possible ;
- les infections urinaires relèvent initialement d'une bithérapie par céfotaxime ou ceftriaxone + aminoside ; la visualisation à la coloration de Gram de l'ECBU de cocci Gram positif implique d'ajouter l'amoxicilline jusqu'aux résultats des cultures.

7.3.2 Traitement préventif

La seule prophylaxie des IMF validée concerne les SGB. L'antibioprofylaxie per-partum repose sur la pénicilline G ou, plus souvent, l'ampi/amoxicilline – 2 g toutes les six heures dès le début du travail – chez les femmes colonisées au début du neuvième mois ou lors d'une grossesse précédente [37]. Une recherche rapide par PCR sur un prélèvement vaginal – au début du travail – peut « rattraper », voire remplacer, un examen non fait ou un faux négatif dû au caractère intermittent du

portage. La recherche d'un vaccin est toujours en cours. Les colonisations vaginales asymptomatiques par un autre germe ne font l'objet d'aucune recommandation.

En revanche, en cas de rupture prématurée des membranes avant 37 semaines (Chapitre 6), une antibiothérapie préemptive des IMF est indiquée. Son choix est fonction du terme et surtout du résultat du PV : cocci Gram (+), SGB ou entérocoque, amoxicilline ; bacille Gram (–), entérobactérie, C3S, céfotaxime ; entérobactérie, C3R, méropénème. Après 37 semaines et en l'absence de germe, amoxicilline. En cas d'allergie aux pénicillines, la clindamycine est habituellement utilisée (Chapitre 6).

Conclusion

Les infections primitives précoces et tardives se manifestent soit par une infection systémique, confirmée ou non par l'hémoculture, ou par une infection focale. Tous les agents pathogènes, en plus des parasites, peuvent être en cause, bactéries, champignons et virus. Les infections focales, en particulier les pneumopathies et les infections articulaires, peuvent rester isolées. Les critères diagnostiques sont ceux des infections systémiques complétées par des prélèvements locaux lorsqu'ils sont accessibles. La sensibilité et la spécificité des paramètres biochimiques et hématologiques sont insuffisantes pour, à eux seuls, distinguer une infection bactérienne d'une infection non bactérienne.

Le choix du traitement est basé, dans un premier temps sur la connaissance de l'épidémiologie microbienne et des profils de résistance. Il est adapté en fonction des localisations, tant dans le choix des traitements que de sa durée.

Points forts

- Les IMF ont une symptomatologie précoce.
- Un syndrome inflammatoire biologique n'est pas spécifique d'une infection bactérienne et peut être décalé de plusieurs heures après la naissance.
- Le choix de l'antibiothérapie de première intention repose sur la connaissance de l'épidémiologie microbienne.
- Ce choix est modifié d'emblée lorsque des germes rares ou de sensibilité inhabituelle ont été isolés, en particulier dans le prélèvement vaginal maternel. L'antibiothérapie initiale associe un β -lactamine et un aminoside.
- La durée de l'antibiothérapie dépend surtout de la localisation de l'infection.
- Les principales localisations des ITP sont les infections pulmonaires, urinaires, méningées et ostéo-articulaires qui ont chacune leur épidémiologie bactérienne.
- La fièvre est un signe révélateur fréquent des infections tardives qui implique une hémoculture, un ECU et, souvent, une ponction lombaire.
- Le choix de l'antibiothérapie dépend des signes d'appel mais associe habituellement un β -lactamine et un aminoside.

Références

- [1] Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, et al. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001502.
- [2] Bedford Russell AR, Kumar R. Early onset sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F350-4.
- [3] Mathur NB, Garg K, Kumar S. Respiratory distress in neonates with special reference to pneumonia. *Indian Pediatr* 2002;39:529-37.
- [4] Singh A, Vishna Razia S, Ewer AK. The impact of routine predischarge pulse oximetry screening in a regional neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F29-302.
- [5] Chiesa C, Panero A, Osborne JF, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004;50:279-83.
- [6] Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F229-35.
- [7] Mishra UK, Jacobs SE, Doyle LW, Garland SM. Newer approaches to the diagnosis of early neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F208-12.
- [8] Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early onset sepsis. *Clin Perinatol* 2010;37:421-38.
- [9] HAS. Recommandations pour la pratique clinique. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272226/fr/diagnostic-et-traitement-curatif-de-l-infection-bacterienne-precoce-du-nouveau-ne ?xtmc=&xter=5 ; 2002.
- [10] Goulet V, Leclerc A, King LA, et al. Surveillance de la listériose humaine en France, 1999-2011. *Bull Epidemiol Hebd* 2012;(hors-série):38-40.
- [11] Aujard Y. Traitement des infections néonatales : place des céphalosporines. *Presse Med* 1987;16:2176-9.
- [12] Mariani-Kurdjian P, Bonacorsi S, Bingen E [communication personnelle].
- [13] Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am J Perinatol* 2013;30:131-41.
- [14] Berardi A, Rossi C, Lugli L, et al. Group B Streptococcus late-onset disease : 2003-2010. *Pediatrics* 2013;131:e361-8.
- [15] Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious diseases of the fetus, and newborn infant*. 7th ed. Elsevier Saunders Ed; 2011. p. 276-96.
- [16] O'Ryan ML, Nataro JP, Cleary TG. Microorganisms responsible for neonatal diarrhea. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious diseases of the fetus, and newborn infant*. 7th ed. Elsevier Saunders Ed; 2011. p. 358-418.
- [17] Youngs ER, Roberts C, Davidson DC. *Campylobacter enteritis* and bloody stools in the neonate. *Arch Dis Child* 1985;60:480-1.
- [18] Paisley JW, Lauer BA. Neonatal Yersinia enterocolitica enteritis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:331-2.
- [19] Milas V, Puseljčić S, Stimac M, et al. Urinary tract infection (UTI) in newborns: risk factors, identification and prevention of consequences. *Coll Antropol* 2013;37:871-6.

- [20] Vachharajani A, Vricella GJ, Najaf T, Coplen DE. Prevalence of upper urinary tract anomalies in hospitalized premature infants with urinary tract infection. *J Perinatol* 2015;35:362–6.
- [21] Long SS, Klein JO. Bacterial infections of the urinary tract. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious diseases of the fetus, and newborn infant*. 7th ed. Elsevier Saunders Ed; 2011, p. 310–21.
- [22] Bachur R, Caputo GL. Bacteremia and meningitis among infants with urinary tract infections. *Pediatr Emerg Care* 1995;11:280–4.
- [23] Overturf GO. Focal bacterial infections. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious diseases of the fetus, and newborn Infant*. 7th ed. Elsevier Saunders Ed; 2011, p. 322–58.
- [24] Kucinskiene V, Sutkute A, Valiukeviciene S. Cutaneous fungal infection in a neonatal intensive care unit patient: a case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 2014;31:267–70.
- [25] Saarinen M, Takala AK, Koskeniemi E, et al. Spectrum of 2,836 cases of invasive bacterial or fungal infections in children: results of prospective nationwide five-year surveillance in Finland. *Clin Infect Dis* 1995;21:1134–44.
- [26] Montgomery CO, Siegel E, Blasier RD, Suva LJ. Concurrent septic arthritis and osteomyelitis in children. *J Pediatr Orthop* 2013;33:464–7.
- [27] Sharma S, Gangwal K. Neonatal Candida arthritis. *Indian J Orthop* 2014;48:339–42.
- [28] Deshpande SS, Taral N, Modi N, Singrakhia M. Changing epidemiology of neonatal septic arthritis. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2004;12:10–3.
- [29] Ferroni A. Épidémiologie et diagnostic bactériologique des infections ostéoarticulaires aiguës de l'enfant. *Arch Pediatr* 2007;14(Suppl. 2):S91–6.
- [30] Lorrot M, Doit C, Ilharreborde B, et al. Antibiothérapie des infections ostéo-articulaires de l'enfant : ce qui a changé. *Arch Pediatr* 2011;18:1016–8.
- [31] Matejcek A, Goldman RD. Treatment and prevention of ophthalmia neonatorum. *Can Fam Physician* 2013;59:1187–90.
- [32] Coticchia J, Shah P, Sachdeva L, et al. Frequency of otitis media based on otoendoscopic evaluation in preterm infants. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151:692–9.
- [33] Turner D, Leibovitz E, Aran A, et al. Acute otitis media in infants younger than two months of age: microbiology, clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:669–74.
- [34] Rodrigue D, Touma E, François M, et al. Laryngite néonatale à pneumocoque. *Arch Fr Pediatr* 1989;46:127–8.
- [35] Aujard Y, Laudignon N, Bobin S, et al. Infection herpétique néonatale révélée par une laryngite. À propos d'un cas. *Ann Pediatr (Paris)* 1986;33:815–6.
- [36] Lee SM, Park JS, Norwitz ER, et al. Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. *PLoS One* 2013;8:e66368.
- [37] Verani GR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR10):1–36.

Méningites bactériennes néonatales



Neonatal bacterial meningitis

Yannick Aujard^a, Edouard Bingen^{b,1}

^aPôle de périnatalogie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^bService de bactériologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France
mail : yannick.aujard@rdb.aphp.fr

Résumé

Les méningites néonatales sont bactériennes (MB), virales ou rarement mycotiques. Les MB posent les problèmes diagnostiques et thérapeutiques les plus difficiles des infections néonatales. Les localisations méningées des infections mycosiques et virales seront abordées aux chapitres correspondants (Chapitres 11 et 12). L'épidémiologie des MB est connue en France depuis dix ans. Elle varie selon l'âge de survenue : précoce (j0–j4) ou tardive (j5–j28), et le terme. Au plan microbiologique, le streptocoque du groupe B (SGB) prédomine chez le nouveau-né à terme et *Escherichia coli* (*E. coli*) chez le prématuré. Le diagnostic repose sur la ponction lombaire dont les indications restent discutées dans les infections materno-fœtales (IMF) mais sont plus simples dans les infections tardives, en raison de la fréquence de la fièvre. La mortalité des MB est en moyenne de 11 % et la morbidité varie de 25 à 50 % selon l'âge et surtout le germe. L'adjonction d'un antibiotique – rifampicine et surtout ciprofloxacine – aux antibiotiques conventionnels – β -lactamine + aminoside – a pour but, grâce à leurs propriétés pharmacodynamiques, de réduire les complications intracérébrales dont les abcès. Le traitement symptomatique vise à réduire l'hypertension intracrânienne et surtout à dépister et traiter les convulsions. Le suivi prolongé de ces enfants permet de dépister et de traiter précocement les séquelles.

Mots clés : Méningite purulente ; Nouveau-né ; Méningite bactérienne ; Abcès cérébral ; Séquelles neurologiques ; Ponction lombaire ; Antibiothérapie

Abstract

Neonatal meningitis is due to bacteria, yeast or virus. Diagnosis depends on lumbar puncture (LP). Despite optimal treatment, it remains a devastating disease with an important mortality and morbidity. Mycotic and viral meningitis are discussed in Chapters 11 and 12. Epidemiology of bacterial meningitis (BM) is monitored, in France, since 2004. Incidence depends on gestational and postnatal ages. BM are classified as early-onset (EO) meningitis (D0–D4) and late-onset (LO) meningitis (D5–D28). Group B *Streptococci* are the predominant pathogens in full-term newborn. *Escherichia coli* are the most

¹ In memoriam

commonly bacteria in premature newborn. LP indications in EO sepsis are not clarified but it is necessary in case of neurological signs associated with clinical sepsis. In LO sepsis with fever, LP is clearly an obligation. Overall mortality is 11% and morbidity is 25 to 50% depending on pathogen and postnatal ages. Conventional antibiotherapy associates β -lactamin and aminoglycoside. Because of their pharmacodynamic properties, the adjunction of ciprofloxacin (or rifampicin for GBS) was proposed to reduce short-term complications such as cerebral abscess and ventriculitis. The treatment of intracranial hypertension and seizures are an important part of the management of BM. Long-term follow-up is necessary to detect and to treat long-term complications.

Keywords: Purulent meningitis; Newborn; Bacterial meningitis; Cerebral abscess; Neurological sequelae; Lumbar puncture; Antibiotherapy

8.1 Introduction

Les méningites bactériennes (MB) du nouveau-né sont liées à l'envahissement du liquide céphalorachidien (LCR) par une bactérie. Elles se compliquent de séquelles surtout neurosensorielles et leur taux de mortalité est supérieur à 10 % malgré une antibiothérapie précoce et adaptée [1]. Elles posent avant tout un problème diagnostique puisque celui-ci est dépendant de la réalisation d'une ponction lombaire (PL) dont les indications ne sont pas consensuelles dans les infections précoces, materno-fœtales (IMF) ; ses indications sont mieux établies dans les infections tardives dont la fièvre est souvent un signe révélateur [1]. Le choix et la rapidité d'une antibiothérapie d'emblée efficace sont primordiaux en termes de pronostic car la concentration bactérienne dans le LCR est un facteur clé du pronostic [2]. Le risque d'échec thérapeutique explique qu'en France, et avant l'identification du germe en cause, une tri-antibiothérapie du type amoxicilline/céfotaxime/aminoside soit débutée. La connaissance d'une colonisation de la mère et/ou du nouveau-né par un germe multirésistant implique d'adapter le traitement initial en recourant à une association d'emblée efficace du type carbapénème + aminoside. Les complications précoces, en particulier les abcès cérébraux, sont assez spécifiques de la période néonatale ; leur fréquence a fait proposer un traitement préventif par la ciprofloxacine [3,4]. À long terme, les séquelles – essentiellement neurosensorielles – sont fréquentes, touchant 25 à 50 % des enfants [1,5–8].

8.2 Physiopathologie des méningites néonatales bactériennes

Les streptocoques du groupe B (SGB) comme les *Escherichia coli* (*E. coli*) colonisent l'écosystème digestif. Cette colonisation peut se compliquer d'une translocation responsable d'une bactériémie ; elle peut être à point de départ urinaire pour les entérobactéries. Ce mécanisme est favorisé par une concentration bactérienne élevée, l'absence d'anticorps spécifique en particulier d'IgA. Le risque d'invasion méningée est lié à l'importance de la bactériémie et à certains facteurs de virulence bactériens, ainsi pour le clone ST-17 des SGB [9] et les *E. coli* K1 [10].

L'absence d'anticorps et de cellules immuno-compétentes dans le LCR explique une multiplication rapide des bactéries. À cet envahissement méningé peut s'associer une atteinte du tissu cérébral, secondaire à la bactériémie initiale, et pouvant être à l'origine d'abcès ou d'empyème. La réponse inflammatoire des tissus infectés se traduit par une libération de cytokines pro-inflammatoires à partir des cellules à activité macrophagique dans le système nerveux central [11]. Celles-ci entraînent un afflux des polynucléaires dans le LCR et une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique aggravant l'inflammation et, éventuellement, induisant un œdème cérébral. Ainsi, aux lésions de destruction cellulaire induites par les bactéries s'ajoutent celles provoquées par la réaction inflammatoire, responsable de l'induction d'apoptose neuronale, ce qui aggrave le risque de séquelles.

8.3 Épidémiologie clinique

Dans le monde, l'incidence des MB précoces est estimée entre 0,15 et 0,50 pour 1000 naissances et celle des méningites tardives est inférieure ou égale à 2 pour 1000 naissances. Elle est 15 fois plus élevée chez le nouveau-né dont le poids de naissance (PN) est inférieur à 1500 g qu'au-delà [1]. En France, l'incidence de 0,16 pour 1000 naissances est extrapolée à partir du recueil prospectif du réseau GPIP/ACTIV qui relève 110 à 120 cas par an auprès de 70 % des centres pédiatriques hospitaliers [8]. Les formes précoces (j0-j4) représentent 33,2 % des cas et les formes tardives (j5-j28), 66,8 %. Les prématurés représentent 23,8 % des cas. La fréquence des MB nosocomiales est sous-estimée : chez le prématuré, un risque de 1,4 % de MB nosocomiale (5 % des PL réalisées), est très supérieur à celui des méningites primitives. La prédominance masculine est constante avec un sex-ratio M/F = 1,3.

8.4 Épidémiologie microbienne

Globalement, les SGB sont les plus fréquemment en cause, 59 % versus 28 % pour *E. coli*. Dans les formes précoces, les SGB prédominent, 77 % contre 18 % pour *E. coli*. Dans les formes tardives, la prédominance du SGB diminue, 50 % contre 33 % pour *E. coli*. Les autres germes en cause sont les autres bacilles Gram négatif (4 %), les autres streptocoques (4 %) *Neisseria meningitidis* (3 %), *Listeria monocytogenes* (1,5 %) [8]. Chez les prématurés, *E. coli* est le germe le plus fréquent, 45 % versus 32 % pour les SGB. Globalement, 86 % des SGB sont du sérotype III et 96 % des *E. coli* sont du sérotype K1. Le clone ST-17 des SGB, porteur d'une adhésine hypervirulente, est responsable de 80 % des méningites précoces et tardives [9]. Chez le nouveau-né à terme, les SGB sont responsables de 93 % (formes précoces) et de 52 % (formes tardives) des cas. Chez le prématuré, *E. coli* est prédominant, 47 % (précoces) et 54 % (tardives). Dans les pays en voie de développement, les entérobactéries sont plus fréquentes que les SGB (Afrique, Asie, Amérique du Sud).

8.5 Signes cliniques des méningites néonatales [1,12]

Les signes révélateurs de méningites sont ceux non spécifiques de l'infection dont la fièvre, 43 % [12], un refus de téter, des gémissements. Une fontanelle bombante, un nouveau-né algique font suspecter une localisation méningée. De même, des signes neurologiques, dans un contexte clinico-biologique compatible avec une infection bactérienne, sont une indication à réaliser une PL : troubles de conscience, troubles de réactivité, anomalies du tonus, mouvements anormaux dont convulsions, ces dernières étant plus fréquentes avec les SGB (42,9 %) qu'avec *E. coli* (20,8 %). Toutefois, 37 % des MB néonatales n'ont aucun signe neurologique [13].

Enfin, en cas de pyélonéphrite, le plus souvent révélée par une fièvre, la réalisation d'une PL est recommandée en raison du risque d'ensemencement méningé pendant la phase de bactériémie [14].

8.6 Évolution et pronostic

La mortalité globale est de 13,7 %. Elle est plus élevée chez le prématuré qu'à terme, 26,7 % versus 9,6 % et dans les formes tardives que dans les formes précoces 16,5 % versus 8,2 % [8]. Les facteurs associés à une évolution fatale sont la prématurité, les convulsions avant et après le début du traitement, un état de choc initial. Au plan biologique, un taux très élevé de protéines ou très abaissé de glucose dans le LCR initial et un LCR non stérilisé lors de la première PL de contrôle à H48 sont péjoratifs [8]. Une concentration bactérienne élevée dans le LCR initial, supérieure à 10^6 germes/mL est associée à un mauvais pronostic [2]. La mortalité n'est pas différente entre SGB et *E. coli*, 13,2 % versus 10,5 % mais est plus importante avec les autres germes, 22,8 % ; elle survient entre 7,6 et 10,5 jours après la première PL.

Les complications cérébrales sont fréquentes, 6 à 16 % :

- infarctus ischémo-hémorragiques, secondaires à une artérite ou un thrombus infectieux et révélés par un état de mal convulsif ;
- ventriculites, suspectées devant une hypoglycorachie persistante ou un LCR de contrôle non stérile et diagnostiquées par l'imagerie, en particulier l'ETF qui révèle une dilatation ventriculaire, un épaississement des parois ventriculaires voire des images « floconneuses » dans la lumière ventriculaire (Figure 8.1) ;
- abcès et empyèmes sous-duraux qui peuvent s'associer à un syndrome inflammatoire persistant voire qui se ré-aggrave. Souvent asymptomatiques au début de l'évolution, ils sont dépistés par l'imagerie cérébrale séquentielle, moins les ETF que le scanner, ou mieux l'IRM avec injection qui est recommandée, en l'absence de signe d'appel, vers le 8^e–10^e jour d'évolution (Figure 8.2).

Les rechutes et les récides ont été décrites avec les SGB et *E. coli*. Elles témoignent soit d'un traitement de durée insuffisante, soit d'une réinfection au même germe, en particulier à partir du lait de la mère, soit d'une anomalie anatomique de la base du crâne ou cochléaire (malformation de Mondini), soit d'un déficit immunitaire, en particulier en complément. En cas de récidence, l'identité des souches est affirmée par

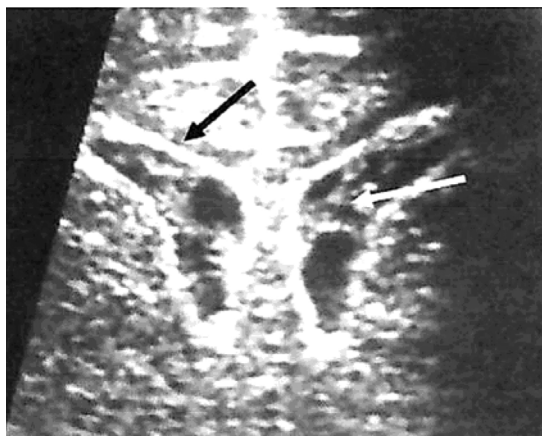


Figure 8.1 Méningite à streptocoque du groupe B. Ventriculite (échographie transfontanellaire) : dilatation modérée des ventricules ; épaississement des parois ventriculaires ; dépôts « floconneux » de pus dans les lumières ventriculaires.



Figure 8.2 Méningite à *E. coli*. Abcès cérébral (IRM). Large collection abcédée frontale avec parois de refend et effet de masse.

biologie moléculaire. Elle implique la recherche d'un foyer septique paraméningé (IRM + scintigraphie) et une reprise complète du traitement.

Le taux de complications à long terme varie de 20 à 50 % [2–5] : séquelles neuro-sensorielles, motrices, intellectuelles, psychologiques, comitialité, retard de langage, difficultés de scolarisation, modérées ou sévères [1,5–7]. Une évolution normale est rapportée dans 60 % des méningites à SGB et *E. coli* mais seulement 30 % des autres germes Gram négatif. Aux conséquences de la méningite se surajoutent celles de la prématurité éventuelle. Ces données justifient une surveillance prolongée de ces enfants quels que soient le terme, le germe et les complications initiales.

8.7 Diagnostic biologique

Il ne peut être affirmé que sur l'examen du LCR. La PL est impérative lorsqu'à un syndrome infectieux clinique s'associent des signes neurologiques. Sa place dans le bilan des IMF sans signe d'appel neurologique est discutée [15] ; la rareté de la localisation méningée autorise à ne pas la faire systématiquement. Un syndrome inflammatoire important – CRP supérieure à 60–80 mg/L – pourrait en être une indication. La PL est réalisée en dehors de toute contre-indication – hémodynamiques, respiratoires et neurologiques. Elle est mieux tolérée en décubitus latéral, sous surveillance clinique et de la saturation transcutanée en oxygène. Si elle a dû être décalée ou si – non réalisée initialement – l'hémoculture initiale est positive, elle est faite après le début de l'antibiothérapie. Dans ce cas, la réaction cellulaire du LCR, souvent plus élevée après 24 à 48 heures de traitement qu'à la phase initiale, permet un diagnostic rétrospectif d'invasion méningée.

L'examen cytologique met en évidence une hypercytose, supérieure à $27/\text{mm}^3$ avec une prédominance de polynucléaires altérés. Toutefois, une réaction mixte neutrophiles/lymphocytes peut s'observer dans les premières heures des MB du nouveau-né [1,16]. Une absence de réaction cellulaire lorsque la PL est précoce, contemporaine de la phase d'invasion du LCR est possible ; elle n'élimine donc pas une MB qui est confirmée par la culture. L'examen direct du LCR après coloration de Gram sur culot de centrifugation permet la pré-identification d'un germe avant la culture. Toutefois, les germes ne sont visibles que si leur concentration est supérieure ou égale à 10^5 colonies/mL (cocci à Gram positif : SGB ou entérocoque ; bacille à Gram négatif polymorphe : entérobactérie dont *E. coli* ; bacille Gram positif : *Listeria*). Seule la culture du LCR permet seule l'identification du germe et la détermination de l'antibiogramme.

L'examen biochimique du LCR est essentiel : une protéinorachie supérieure à 1,20 g/L et, surtout, un rapport du glucose LCR/sang inférieur à 0,40 sont en faveur d'une méningite bactérienne. La recherche d'antigènes solubles à SGB et *E. coli* K1 est possible dans le LCR et permet une identification en moins d'une heure mais n'a de valeur que si positive. L'utilisation de la PCR ARN 16S, dite universelle, n'est pas encore de pratique courante et n'est pas commercialisée. Sa sensibilité par rapport à la culture reste à établir en fonction des germes ; elle est utile si le LCR est prélevé après le début de l'antibiothérapie.

L'examen du LCR est complété par un bilan biologique infectieux :

- hémoculture surtout aérobie qui précède en règle générale la PL ; elle est positive dans 66 à 75 % des cas ;
- ECBU en cas de méningite tardive et/ou de fièvre [12,16] ;
- NFS plaquettes recherchant une hyperleucocytose à polynucléaires, plus rarement une leucopénie, une myélocémie, une thrombopénie ;
- CRP et PCT qui sont en règle générale augmentés ; toutefois, leur augmentation n'est pas spécifique d'une infection bactérienne et peut s'observer dans certaines méningites virales (entérovirus en particulier).

À ce bilan sont associés la détermination des transaminases (AST/ALT) dont l'augmentation est en faveur d'une infection virale en particulier l'herpès, un gaz du sang et un ionogramme sanguin et urinaire pour dépister les conséquences métaboliques d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

8.8 Traitements

8.8.1 Antibiothérapie

Elle doit être la plus précoce possible et d'emblée efficace. Une bactéricidie rapide évite un retard à la stérilisation du LCR, retard qui a été corrélé à la survenue de séquelles. L'effet bactéricide maximal ne peut être obtenu, en présence de LCR, qu'avec un « quotient inhibiteur » (concentration in situ au pic/CMB de la bactérie) supérieur ou égal à 10 ou une concentration toujours supérieure à la CMB [4]. Les antibiotiques à demi-vie brève impliquent un strict respect du rythme d'administration, voire une augmentation du nombre d'injections quotidiennes ; les posologies sont doublées par rapport au traitement des infections non méningées.

8.8.2 Stratégie générale

Le choix de l'antibiothérapie initiale est fondé sur des éléments d'orientation étiologique : l'âge postnatal, le terme, les données épidémiologiques régionales ou nationales, la présence de signes de gravité. Il tient donc compte du caractère précoce, tardif ou nosocomial de la méningite. Il est orienté par l'examen direct du LCR : l'ampi/amoxicilline est indispensable devant des cocci Gram positif (SGB mais aussi entérocoque) et un bacille Gram positif (*Listeria*) ; le céfotaxime est nécessaire devant un bacille Gram négatif (entérobactérie). En cas de colonisation maternelle (prélèvement vaginal) ou du nouveau-né (tube digestif) par une entérobactérie résistante aux céphalosporines, le recours au méropénème – préférable à l'imipénème (car il ne contient pas de cilastatine, convulsivogène) – est indispensable. La vancomycine est utilisée en cas de méningite à staphylocoque (méningites nosocomiales).

Toutefois, l'absence d'orientation étiologique est habituelle. Les conséquences du retard à un traitement efficace expliquent qu'une combinaison triple – amoxicilline + céfotaxime + aminoside – soit le plus souvent débütée [16]. Après identification du germe, l'amoxicilline, ou plus rarement la céphalosporine, est arrêtée. Le céfotaxime est poursuivi pour *E. coli*, y compris pour les souches sensibles à l'ampicilline, en raison d'un index thérapeutique (concentration/CMI) dix fois supérieur. Inversement, pour les SGB, les CMI du céfotaxime et de l'amoxicilline sont identiques ; l'amoxicilline est donc préférable en raison de son impact plus réduit sur l'induction de résistances bactériennes. Un aminoside est systématiquement associé à la β -lactamine, par voie intraveineuse – en 20 à 30 minutes – en dose unique journalière ; sa durée n'est pas codifiée, cinq à sept jours. Toutefois, le traitement des méningites à *Listeria* associe ampicilline + gentamicine, l'aminoside était poursuivi pendant dix jours.

Le traitement des méningites à *Ureaplasma urealyticum* et à *Mycoplasma hominis* repose sur les fluoroquinolones (ciprofloxacine), la doxycycline, voire le thiamphénicol (Chapitre 10).

8.8.3 Traitement « préventif » des complications intracérébrales

L'adjonction de ciprofloxacine au traitement antibiotique initial, pendant les quatre à cinq premiers jours du traitement, entraîne une réduction des complications précoces

[3,4] par rapport à un groupe témoin : la fréquence des abcès, ventriculite, dilatation ventriculaire, infarctus, leucomalacie est de 6,6 % versus 75 % dans le groupe témoin. Dans le groupe ciprofloxacine, 93 % ne présentent aucune complication contre 43 % dans le groupe témoin. La ciprofloxacine est utilisable dans les quatre à cinq premiers jours du traitement à la posologie de 10 mg/kg \times 2/j avant j7 et 10 mg/kg \times 3/j au-delà. Si un SGB a été identifié, la rifampicine, dont les propriétés antiinflammatoires intrinsèques et pharmacodynamiques sont équivalentes à celles de la ciprofloxacine, a été proposée en raison d'une meilleure activité antibiotique envers les cocci Gram positif dont les SGB. Largement utilisée dans les méningites tuberculeuses, la rifampicine n'a toutefois pas été évaluée dans les méningites néonatales.

8.8.4 Durée de l'antibiothérapie et suivi de l'efficacité du traitement

Un contrôle de la stérilisation du LCR par une PL 36 à 48 heures après le début du traitement est le seul témoin de l'efficacité du traitement antibiotique. Si l'évolution est favorable, le rapport glucose LCR/sang a augmenté, voire s'est normalisé, la protéinorachie est stable ou a baissé. Inversement, un taux de glucose bas persistant fait suspecter une ventriculite et une protéinorachie qui s'accroît, un blocage ventriculaire. Si le premier contrôle de LCR n'est pas stérile, une nouvelle PL est nécessaire – 24 heures après le résultat de la culture – après avoir vérifié que l'antibiothérapie est adaptée et qu'il n'y pas d'erreur de prescription ni d'administration. La β -lactamine est poursuivie 21 jours pour tous les germes ; cette durée peut être réduite à 15 jours pour les SGB, uniquement dans les cas d'évolution d'emblée favorable (LCR stérile à H36–48 de traitement et en l'absence de complications précoces et de localisations secondaires [1,4,16]). L'aminoside est arrêté après cinq à sept jours mais prolongé pendant dix jours pour les méningites à *Listeria*. La vitesse de normalisation du syndrome inflammatoire est variable et ne guide pas la durée du traitement. L'absence de normalisation de la CRP voire son augmentation font éliminer une complication de type abcès, intra- ou extracérébral.

La surveillance de l'imagerie cérébrale fait partie du suivi thérapeutique : ETF, deux à trois fois par semaine, complétée par un doppler des artères cérébrales afin de dépister une perte de la régulation du flux cérébral évocatrice d'hypertension intracranienne (HIC). Une IRM avec injection est faite entre j7 et j10 de traitement, période optimale pour la détection des abcès chez le nouveau-né asymptomatique. L'EEG est indispensable en cas de convulsion certaine ou suspectée ; l'EEG d'amplitude devrait permettre de dépister les convulsions cliniquement asymptomatiques.

Une PL 24 à 48 heures après la fin du traitement est indispensable pour confirmer la guérison bactériologique et la normalisation des paramètres biochimiques ; elle a une valeur médico-légale en cas de récurrence ou de rechute.

8.8.5 Autres traitements

Les corticoïdes n'ont pas d'indication dans les MB néonatales car ils ne modifient ni la mortalité ni les séquelles neurologiques [17]. La restriction hydrique est réservée au syndrome d'hypersécrétion d'hormone antidiurétique (ADH) prouvé biologiquement

(ionogrammes sanguins et urinaires) ; les apports hydriques sont alors limités à 40 mL/kg par jour. Dans tous les autres cas, les apports hydriques sont de 80 mL/kg par jour. Le phénobarbital est préférable au diazépam en cas de convulsions mais sans indication préventive. Le traitement de l'HIC est préventif avec des apports hydriques modérés. En cas d'HIC confirmée, l'hyperventilation contrôlée, la restriction hydrique, le mannitol sont utilisables. Les traitements du collapsus (macromolécules et éventuellement médicaments inotropes) et de l'instabilité respiratoire sont au mieux réalisés en réanimation sous surveillance de l'hémodynamique cérébrale par doppler transcranien. La prise en charge des nouveau-nés atteints de méningite, quel que soit le pathogène responsable, implique un protocole de surveillance spécifique. Il repose sur le dépistage précoce des complications, en particulier des convulsions (clinique + EEG ou aEEG) et un environnement non stressant (bruit, mobilisation minimum, échelle de douleur et d'inconfort, sédation) de façon à réduire les risques d'aggravation de l'HIC.

Conclusion

Les méningites bactériennes du nouveau-né sont une urgence diagnostique et thérapeutique. Le diagnostic repose sur la PL dont les indications sont impératives en cas de fièvre ou de trouble neurologique dans un contexte infectieux, mais ces données cliniques sont inconstantes. Les conséquences pronostiques du retard à un traitement efficace expliquent le recours fréquent à une trithérapie dans l'attente de l'identification du germe. Le traitement est prolongé, habituellement 21 jours selon le germe et l'évolution. Les complications cérébrales ont fait proposer l'adjonction au traitement antibiotique de la ciprofloxacine, voire de la rifampicine pour les SGB.

Points forts

- Les méningites néonatales bactériennes (MB) posent les problèmes diagnostiques difficiles que seule la ponction lombaire peut lever.
- L'épidémiologie des MB varie selon l'âge de survenue : précoce (j0-j4) ou tardive (j5-j28), et le terme.
- Le streptocoque du groupe B prédomine chez le nouveau-né à terme et *E. coli* chez le prématuré.
- Les indications de la ponction lombaire restent discutées dans les infections materno-fœtales.
- Leur mortalité est de 11 % et la morbidité varie de 25 à 50 % selon l'âge et surtout le germe. L'adjonction d'un antibiotique – rifampicine et surtout ciprofloxacine – à l'association β -lactamine + aminoside réduit les complications intracérébrales.
- Le traitement symptomatique vise à réduire l'hypertension intracrânienne et surtout à dépister et traiter les convulsions.

Références

- [1] Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious diseases of the fetus and the newborn infant. Philadelphia: WB: Saunders; 2011, p. 222–75.

- [2] Feldmann WE, Richmond VA. Concentrations of bacteria in cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *J Pediatr* 1976;88:549–52.
- [3] Le Huidoux P, Bingen E, Bedu A, Aujard Y. Méningites néonatales : place des fluoroquinolones. Journées parisiennes de pédiatrie. Paris: Flammarion; 1999, p. 15–26.
- [4] Durrmeyer X, Bingen E, Cohen R, Aujard Y. Stratégies thérapeutiques des méningites à *Escherichia coli*. *Arch Pediatr* 2012;16(Suppl. 2):S140–4.
- [5] Holt DE, Halket S, de Louvois J, Harvey D. Neonatal meningitis in England and Wales: 10 years on. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;84:F85–9.
- [6] Klinger G, Chin C-N, Beyenne J, Perlman M. Predicting the outcome of neonatal meningitis. *Pediatrics* 2000;106:477–82.
- [7] Stevens JP, Eames M, Kent A, et al. Long-term outcome of neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F179–84.
- [8] Gaschignard J, Levy C, Romain O, et al. Neonatal bacterial meningitis: 444 cases in 7 years. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:212–7.
- [9] Tazi A, Disson O, Bellais S, et al. The surface protein HvgA mediates group B *Streptococcus* hypervirulence and meningeal tropism in neonates. *J Exp Med* 2010;207:2313–22.
- [10] Mahjoub-Messai F, Bidet P, Caro V, et al. *Escherichia coli* isolates causing bacteremia via gut translocation and urinary tract infection in young infants exhibit different virulence genotypes. *J Infect Dis* 2011;203:1844–9.
- [11] Nau R, Brück W. Neuronal injury in bacterial meningitis, mechanisms and implications for therapy. *Trends Neurosci* 2002;25:38–45.
- [12] Ben Hamouda H, Ben Haj Khalifa A, Harmza MA, et al. Aspects cliniques et évolutifs des méningites bactériennes néonatales. *Arch Pediatr* 2013;20:938–44.
- [13] Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics* 1995;95:803–6.
- [14] Gérard M, Diakité B, Bedu A, et al. Infections urinaires chez le nouveau-né. *Arch Pediatr* 1998;5(Suppl. 3):S254–9.
- [15] Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;113:1181–6.
- [16] Aujard Y. Infections néonatales bactériennes, mycosiques et parasitaires. *EMC-Pédiatrie* 2011;4-002R90.
- [17] Daoud AS, Baticha A, Al-Sheyyab M, et al. Lack of effectiveness of dexamethasone in neonatal bacterial meningitis. *Eur J Pediatr* 1999;158:230–3.

Infections nosocomiales en néonatalogie

9

Nosocomial infections in neonatal units

Catherine Doit^a, Valérie Biran^b, Yannick Aujard^c

^aService de microbiologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^bService de réanimation et de pédiatrie néonatales, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^cPole de périnatalogie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France
mail : catherine.doit@rdb.aphp.fr, valerie.biran@rdb.aphp.fr, yannick.ajard@rdb.aphp.fr

Résumé

Les mécanismes d'acquisition des infections nosocomiales (IN) sont identiques à ceux décrits dans la population adulte : contamination exogène ou endogène par un agent pathogène aboutissant à une colonisation et, éventuellement, une infection secondaire systémique ou focale. Tous les agents pathogènes (bactéries, champignons et virus) peuvent être en cause. Les IN sont fréquentes en néonatalogie, en particulier chez les prématurés qui cumulent plusieurs facteurs de risque : immaturité du système immunitaire, absence ou faible concentration d'anticorps, organisme initialement axénique soumis en quelque jours à une contamination massive en provenance de l'environnement et du personnel, durée prolongée des cathéters veineux centraux (CVC) et de la ventilation artificielle. Les principales localisations sont les bactériémies/septicémies associées ou non à un CVC et les pneumopathies associées à la ventilation artificielle, invasive ou non. Les infections urinaires, les méningites et les infections focales sont beaucoup plus rares. Le diagnostic repose sur des modifications de l'état clinique associées à un syndrome inflammatoire ; il est confirmé par les hémocultures. Si l'épidémiologie bactérienne des infections associées à un CVC est dominée par les staphylocoques coagulase négative (SCoN), les entérobactéries sont majoritaires dans les autres causes de bactériémie. La fréquence des entérobactéries résistantes aux céphalosporines est variable selon les pays mais est plus élevée dans les pays en voie de développement (PEVD). L'incidence des IN à *Candida* est très variable selon les pays et les services ; elle est faible en France. Celle des virus est élevée en période d'épidémie, surtout dans les unités acceptant les nouveau-nés provenant des urgences. La rapidité d'évolution des infections bactériennes et le risque de localisations secondaires impliquent d'instaurer rapidement une antibiothérapie de première intention à large spectre qui doit être réévaluée et adaptée secondairement. La mortalité globale est de 10 à 16 % ; les infections associées à un syndrome inflammatoire majorent le risque de séquelles neurologiques chez le prématuré.

Mots clés : Infection nosocomiale ; Nouveau-né ; Prématuré ; Cathéter central ; Bactériémie

Abstract

The mechanisms for acquiring nosocomial infections are identical in newborn to those described in the adult population. Nosocomial infections are particularly common in premature infants who combine many risk factors : immature immune system, low level of antibodies against several pathogens, parenteral nutrition through central catheter, exposure to close and frequent contacts with multiple stakeholders. Clinical signs of infections are non-specific. Diagnosis lies on increase blood inflammatory parameters and, mainly, blood cultures. Coagulase negative Staphylococci are the predominant pathogen. The rapid evolution of some of these infections and the risk of secondary locations lead to the prescription of a broad-spectrum first-line antibiotic treatment that should be re-evaluated and adjusted secondarily. Inflammatory response induced by nosocomial infections increases the risk of neurological sequellae in premature newborn.

Keywords: Nosocomial infection; Neonate; Premature child; Central catheter; Bloodstream infection

9.1 Définitions et mécanismes d'acquisition

Une infection est dite nosocomiale lorsqu'elle est acquise dans un établissement de santé. Ce concept a été élargi de façon à englober tout événement infectieux en rapport avec un processus, une structure, une démarche de soins, aboutissant à celui d'infection associée aux soins (IAS). L'IAS survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient ; elle n'était ni présente ni en incubation au début de la prise en charge [1]. Un délai supérieur à la période d'incubation – au moins 48 heures pour les infections bactériennes – entre l'acte de soin et le début de l'infection est nécessaire pour en reconnaître le caractère acquis. Le délai des infections du site opératoire est plus prolongé, survenant dans les 30 jours suivant l'intervention ; s'il y a eu mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique, ce délai est repoussé à l'année qui suit l'intervention. Toutefois, et quel que soit le délai de survenue, il faut apprécier dans chaque cas la plausibilité de l'association entre le geste de soin et l'infection. Chez le nouveau-né hospitalisé, il est parfois difficile de faire la part entre une infection materno-fœtale (IMF) se déclarant dans les trois ou quatre premiers jours de vie et une IAS.

Schématiquement, les infections d'origine endogène se développent à partir des flores oropharyngée, digestive, urogénitale ou cutanée, colonisées dans les jours qui suivent la naissance ; les infections d'origine exogène sont dues aux micro-organismes provenant de l'environnement hospitalier : environnement matériel (surfaces, air, eau), environnement humain (autres patients, soignants, visiteurs...) ou produits administrés au patient (solutés perfusés, aliments...) et colonisés par un ou des germes pathogènes [2].

9.2 Particularités du prématuré et facteurs de risque (FR)

9.2.1 Colonisation bactérienne

Le nouveau-né, stérile in utero, se colonise très rapidement après la naissance, à partir des flores bactériennes de sa mère, et des bactéries de l'environnement ou véhiculées

par les mains des soignants et des parents, puis par des bactéries de l'alimentation lactée. La colonisation bactérienne digestive du nouveau-né à terme s'établit durant la première semaine de vie pour atteindre une composition stable entre les différentes bactéries. Elle est constituée d'*Escherichia coli*, de lactobacilles et de bactéries anaérobies strictes [3]. Chez les prématurés, la colonisation digestive est plus lente avec un nombre d'espèces bactériennes plus limité, dont une implantation de la flore anaérobie plus tardive [3,4]. La colonisation cutanée et pharyngée des prématurés s'effectue principalement avec des staphylocoques coagulase négative (SCoN). Cette analyse par les méthodes de microbiologie classique de la colonisation microbienne du nouveau-né a été précisée grâce aux méthodes récentes de biologie moléculaire qui ont démontré que 10 à 100 trillions de microbes colonisaient le corps humain [4].

Écosystème complexe, le tube digestif est un lieu d'interactions entre la microflore, les nutriments et les cellules de l'hôte. Les fonctions de la microflore sont multiples : résistance à la colonisation par des bactéries exogènes (flore de barrière), actions métaboliques et de stimulation du système immunitaire local [4]. Quel que soit l'âge gestationnel, la composition de la flore digestive est largement influencée par l'administration d'antibiotique(s) ayant une excrétion digestive, qu'elle soit donnée en per-partum, devant une suspicion d'IMF, ou curative d'une infection avérée. Les antibiotiques à excrétion digestive entraînent une destruction de cette flore de barrière, provoquent la sélection et la pullulation de bactéries endogènes résistantes ou de levures, facilitent l'implantation et la pullulation de bactéries multirésistantes d'origine exogène, et favorisent la colonisation d'autres sites de l'organisme à partir du tube digestif.

9.2.2 Facteurs contribuant aux infections nosocomiales chez les nouveau-nés

9.2.2.1 Immaturité de la barrière cutanée et muqueuse

La barrière mécanique cutanée et muqueuse est extrêmement fragile chez le grand prématuré : sa peau très fine n'est pas totalement mature, le *stratum corneum* n'étant pas complètement formé. Les agressions quotidiennes de la peau (microponction au talon, microtraumatismes cutanés répétés provoqués par les électrodes, les adhésifs...) et des muqueuses (aspirations, intubation...) sont autant de portes d'entrée possibles pour les micro-organismes. Cette perméabilité de la barrière cutanée facilite en outre le passage systémique des antiseptiques et expose le prématuré à des risques toxiques, ce qui réduit la gamme des antiseptiques utilisables et limite leur durée de contact [5,6].

9.2.2.2 Immaturité des défenses immunitaires

Le nouveau-né est caractérisé par une double immaturité, humorale et cellulaire (Chapitre 3). Au sang du cordon, les tests de la fonction T sont normaux. En revanche, la production de lymphotoxines, de MIF, d'AMP cyclique et la phagocytose sont déficientes [7]. À la naissance, les IgG sont essentiellement d'origine maternelle, transmises par voie trans-placentaire à partir de la 32^e semaine de gestation ; les IgM et les IgA ne traversent pas le placenta. Enfin, le taux de complément est bas, 50 % pour le CH50 chez le nouveau-né à terme. L'absence d'anticorps spécifiques favorise

la survenue d'une infection chez un enfant colonisé. Toutefois, l'administration de corticoïdes en anténatal et dans les sept premiers jours de vie chez des prématurés ne modifie ni le risque de sepsis précoce [8] ni celui d'infection secondaire [9].

9.2.2.3 Translocation digestive

La translocation bactérienne intestinale est le passage de bactéries viables de la lumière du tube digestif via la *lamina propria* vers les ganglions mésentériques et le sang. Cette translocation représente le mécanisme principal des bactériémies, qu'elles soient associées ou non à un CVC. Elle est favorisée, chez le nouveau-né, par la pullulation bactérienne – définie comme une concentration d'un ou de plusieurs germes supérieure aux normes pour l'âge – induite par l'antibiothérapie et la stase digestive ainsi que par le faible niveau des défenses immunitaires locales et l'absence d'IgA sécrétoire [10].

9.2.2.4 Facteurs exogènes

Cathéter central

L'utilisation d'un cathéter veineux central (CVC) ou d'un cathéter veineux ombilical (CVO) est extrêmement fréquente. En effet, les nouveau-nés et en particulier les prématurés cumulent une instabilité des fonctions vitales et des besoins nutritionnels élevés nécessitant une nutrition parentérale avec des lipides. La durée d'utilisation des CVC est inversement corrélée à l'âge gestationnel et au poids de naissance.

Les risques infectieux sont variables selon les cathéters :

- les cathéters veineux ou artériels ombilicaux ont un gros diamètre et sont faciles à mettre en place, ce qui en fait une voie d'urgence idéale. Le cordon ombilical se desséchant puis se nécrosant rapidement, cette voie expose à des risques de complications thrombotiques et infectieuses. Leur durée d'utilisation est, de ce fait, limitée, et ils sont retirés habituellement après trois à cinq jours d'utilisation ;
- les cathéters épicutanéocave, les plus utilisés chez le prématuré, très fins, sont insérés par voie périphérique, le plus souvent à partir d'une veine superficielle du membre supérieur, le risque de complication étant plus élevé aux membres inférieurs. Leurs inconvénients sont une plus grande fragilité que les CVO, un risque accru d'obstruction et l'impossibilité d'effectuer un échange sur guide. Ils sont généralement laissés en place quelques semaines ;
- les cathéters de type Broviac sont insérés dans des vaisseaux de gros diamètre, ce qui nécessite une anesthésie générale. Ils sont peu utilisés en néonatalogie, en général chez des nouveau-nés nécessitant une poursuite très prolongée de l'alimentation parentérale ;

Contrairement aux enfants plus grands, le maintien d'un pansement occlusif semi-perméable et transparent n'est pas envisageable sur la peau d'un grand prématuré.

Les infections bactériennes et mycosiques associées à un CVC sont la conséquence d'une colonisation de la prothèse par un germe issu de la flore cutanée, soit du nouveau-né au niveau du site d'insertion, soit du personnel (mains) lors de la pose ou de l'entretien du cathéter. Un liquide de perfusion contaminé est exceptionnellement en cause. En revanche, une bactériémie secondaire à une translocation digestive est un mécanisme fréquent pour les infections à SCoN et à *Candida* en particulier (Figure 9.1).

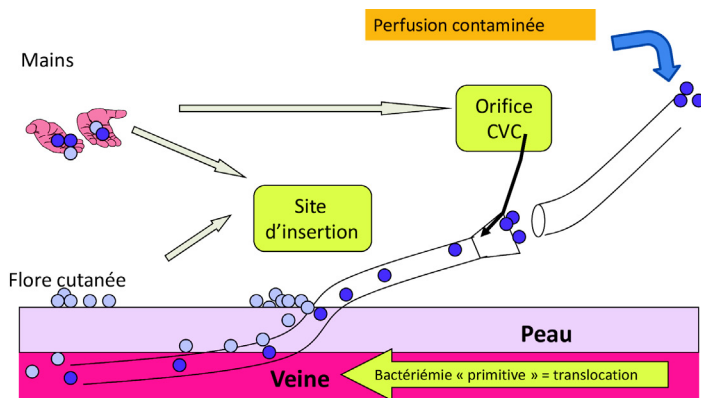


Figure 9.1 Mécanismes de colonisation des cathéters veineux centraux.

Autres prothèses

Les cathéters veineux périphériques exposent aussi au risque d'infection locale et de bactériémie avec, chez les prématurés, un risque de localisation secondaire (ostéo-articulaire, méningée) plus important. La ventilation artificielle invasive sur sonde s'associe à un risque de pneumopathie nosocomiale. Leur densité d'incidence est de 6,5 pour 1000 jours de ventilation avant 28 semaines et de 4 pour 1000 jours au-delà de 28 semaines de terme [11]. La ventilation non invasive en pression positive continue (nasale ou au masque) multiplie par 3,8 le risque de développer une IN [12]. Les sondes vésicales sont d'indication exceptionnelle chez le nouveau-né. Leur utilisation est limitée aux nouveau-nés curarisés ou en post-opératoire d'une chirurgie digestive ; elles exposent au risque d'infection urinaire par voie rétrograde.

Autres facteurs de risque

Plusieurs FR sont confondants dont la durée de séjour, l'âge gestationnel, la durée de l'alimentation parentérale et donc celle du CVC. En revanche, des FR indépendants sont, en plus de l'antibiothérapie, les lipides intraveineux, l'utilisation d'anti-acide – anti-H2 et inhibiteurs de la pompe à protons [13], la surcharge de travail et le manque de personnel soignant [14] – qui facilitent la transgression des règles d'hygiène, dans les unités de néonatalogie.

9.2.3 Signes cliniques et biologiques et évolution

Le diagnostic clinique des septicémies nosocomiales repose sur une détérioration de l'état clinique antérieur, en particulier au plan circulatoire et respiratoire. Ces troubles sont souvent précédés d'un météorisme abdominal, d'une augmentation des résidus gastriques et/ou d'une augmentation de la glycémie. Au plan biologique (Chapitre 5), l'hémogramme peut révéler une leucopénie ($< 5000/\text{mm}^3$) ou une hyperleucocytose supérieure à $25\,000/\text{mm}^3$ et/ou une myélémie. Une thrombopénie inférieure à $100\,000/\text{mm}^3$ est, dans ce contexte, évocatrice d'infection bactérienne. Parmi les protéines

de l'inflammation, l'élévation de la procalcitonine (PCT) est plus précoce et plus spécifique d'une infection bactérienne que celle de la protéine C-réactive (CRP).

Le diagnostic de certitude repose, idéalement, sur deux hémocultures positives avec le même micro-organisme. En pratique, une seule hémoculture positive accompagnée de signes cliniques et biologiques (syndrome inflammatoire) est généralement retenue pour le diagnostic de bactériémie/septicémie nosocomiale chez le nouveau-né. La ponction lombaire n'est pas systématique. Elle est réalisée, dans un deuxième temps, si l'hémoculture est positive, en fonction du micro-organisme isolé ; elle est rarement faite dans les sepsis à SCoN dont l'évolution sous traitement est rapidement favorable.

Les localisations secondaires ostéo-articulaires sont évoquées cliniquement devant une impotence douloureuse d'un membre, surtout si elle s'accompagne de signes inflammatoires locaux. Les signes échographiques précèdent les signes radiologiques, révélant un épaississement des parties molles et/ou un élargissement de l'espace articulaire ; ils imposent une ponction articulaire. Si le diagnostic est tardif, les images radiologiques montrent un épaississement périosté, une destruction corticale et/ou des irrégularités épiphysaires [15]. *Staphylococcus aureus* est le germe le plus fréquemment en cause dans ces localisations.

Chez le prématuré de moins de 1500 g, les infections nosocomiales (IN) sont responsables d'une surmortalité globale de plus de 50 % et de 45 % des décès entre j15 et j28 [16]. La mortalité varie en fonction du micro-organisme puisqu'elle est de 10 % pour les infections à SCoN, de 19 % pour *S. aureus*, de 28 % pour les champignons et de 40 % pour les bacilles Gram négatif [16]. À distance, les IN augmentent le risque de séquelles neurologiques chez le prématuré [17].

9.3 Principales infections nosocomiales

9.3.1 Bactériémie associées à un cathéter central

Les bactériémies sur cathéter central (BLC) sont les infections bactériennes les plus fréquentes dans la majorité des services de néonatalogie. La contamination du cathéter entraîne sa colonisation qui se complique, ou non, de bactériémie. Elle peut se faire par plusieurs voies [2] (Figure 9.1) :

- voie exoluminale, les micro-organismes colonisant le site d'insertion progressent à la surface externe du cathéter jusqu'au vaisseau ;
- voie endoluminale, les micro-organismes pénétrant dans le cathéter via le pavillon du cathéter progressent à la surface interne jusqu'au vaisseau ; on en rapproche les BLC secondaires à un soluté de perfusions contaminé [18] ;
- voie hématogène secondaire à une bactériémie se développant soit à partir d'un autre foyer infectieux soit d'une translocation digestive [10,19,20] ; cette translocation peut être directement responsable d'une bactériémie ou, dans un premier temps, coloniser le CVC qui secondairement sera à l'origine d'une BLC. Ce mécanisme est possible avec les SCoN et *S. aureus*, en particulier pour les souches sécrétant une delta-toxine qui peut détruire l'épithélium digestif et être à l'origine d'une entérocolite et d'une translocation [21]. Une caractéristique des SCoN isolés dans les BLC sont leurs propriétés d'adhésion et de sécrétion de biofilm.

Les arguments microbiologiques en faveur d'une BLC ont été établis par le Center for Diseases Control en 1988 [22] soit :

- une culture au niveau du site d'insertion du cathéter positive au même germe que celui isolée de(s) hémoculture(s) ;
- un différentiel dans le délai de positivité de l'hémoculture trans-cathéter versus l'hémoculture réalisée simultanément en périphérie supérieur à deux heures ;
- un rapport de numération de bactéries entre les hémocultures quantitatives trans-cathéter et périphérique supérieur à 5 ;
- une culture du cathéter au retrait supérieure ou égale à 10^3 UFC/mL au même germe que celui isolé de(s) hémoculture(s).

La prise en compte de ces éléments est importante pour éviter les diagnostics faussement positifs. Toutefois, chez le nouveau-né, le diagnostic de certitude microbiologique est rare car :

- les hémocultures via les cathéters de type épicutanéocave sont rarement réalisables, car le reflux est souvent incomplet et le risque d'obstruction du cathéter est important ;
- le retrait du cathéter pour culture n'est fait qu'en cas d'évolution défavorable ou de germe inhabituel : *S. aureus* et surtout bacille Gram négatif et *Candida* ;
- le volume de sang disponible pour ensemençer les hémocultures est souvent insuffisant (au moins 1 mL), ce qui expose au risque de faux négatif ;
- les systèmes clos de prélèvement sanguin sont inadaptés au nouveau-né, exposant au risque de contamination du prélèvement et donc de faux positif ;
- enfin, la rapidité d'évolution des sepsis implique de débiter rapidement les antibiotiques, ce qui limite le nombre d'hémocultures diagnostiques.

9.3.1.1 Fréquence des bactériémies sur cathéter central

Depuis 2010, les BLC font, en France, l'objet d'un suivi prospectif en réseau NEOCAT [23] à partir de centres volontaires et selon une méthodologie proche de celle du réseau de surveillance nord-américain National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS), devenu National Healthcare Safety Network (NHSN) depuis 2005 [24].

En 2010, sur 2520 CVO, 33 BLC avaient été identifiées soit une prévalence de 1,3 pour 100 CVO et une densité d'incidence (DI) de 2,9 pour 1000 j-CVO ; le délai médian était de cinq jours après la pose du CVO. Sur 2147 CVC, 36 cas de BLC ont été identifiés soit une prévalence de 14,3 pour 100 CVC et une DI de 11,2 pour 1000 j-CVC ; le délai médian d'apparition était de neuf jours après la pose du cathéter. Les prévalences, comme les DI, sont inversement proportionnelles à l'âge gestationnel et au poids de naissance [23] ; elles sont particulièrement élevées chez les prématurés de moins de 750 g et de moins de 27 SA [23,24].

9.3.1.2 Épidémiologie bactérienne des bactériémies sur cathéter central

Les SCoN sont les micro-organismes les plus fréquemment responsables de BLC (28–70 %), suivis de *S. aureus* (7,5–19 %) et des entérobactéries (11–51 %) [2,23,25]. Les autres germes sont plus rares : entérocoques (4–6 %), *Pseudomonas* et *Burkholderia* (0–16 %).

Plus de 85 % des SCoN sont résistants à la méticilline et donc à l'ensemble des β -lactamines. Parmi les SCON, *Staphylococcus capitis* est l'espèce fréquemment isolée en néonatalogie soit sous forme endémique soit sous forme de cas groupés. Clone spécifique (clone NRCS-A) [26], il présente une multirésistance aux antibiotiques, dont une hétéro-résistance aux glycopeptides, pouvant mettre en échec le traitement avec une augmentation de la CMI de la vancomycine sous traitement. Ces situations nécessitent un recours, hors AMM, à des molécules comme le linézolide ou la daptomycine, dont l'utilisation est peu ou pas documentée chez le nouveau-né.

Les entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu restent encore chez le nouveau-né peu fréquentes en France [27,28] mais leur incidence est beaucoup plus élevée dans certains pays en voie de développement dont le Mexique, 97 % en 2012 pour *Klebsiella pneumoniae*. Les *Pseudomonas* sont peu fréquents en France (1–2 %). La fréquence des *Candida* est très hétérogène (< 1–16 %) [23,29].

L'isolement de bactéries inhabituelles (bacille à Gram négatif aérobie strict, entérobactéries peu fréquentes, *Bacillus*...), surtout si elles apparaissent sous forme de cas groupés, doit faire l'objet d'un signalement au CLIN local et d'une enquête à la recherche d'une éventuelle source commune de contamination, notamment environnementale. Ainsi, ont été rapportées des infections en néonatalogie liées à des contaminations de :

- collyres et flacons d'antiseptique par *Serratia marcescens* ;
- biberons de lait en poudre par *Enterobacter sakasaki* ;
- soluté de nutrition parentérale par *Burkholderia cepacia* [18] ;
- pasteurisateurs ou de chauffe-biberons par *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella* contaminant l'extérieur des biberons ou des tire-laits [19].

9.3.2 Bactériémies nosocomiales « primitives »

Les bactériémies non associées à un CVC relèvent de deux mécanismes principaux que sont une translocation digestive [10,19,20] compliquant une occlusion digestive, organique ou fonctionnelle, ou une pullulation microbienne spontanée ou induite par une antibiothérapie ; soit une diffusion systémique d'une infection locale, en particulier urinaire. L'épidémiologie bactérienne de ces infections est dominée par les entérobactéries. Le rôle protecteur de la lactoferrine et des pré- et probiotiques a été très étudié [10] ; il complète celui des IgA sécrétoires apportés par le lait maternel. Les nouveau-nés opérés d'une malformation digestive ont habituellement un support nutritionnel par CVC. Dans ces cas, les septicémies liées à une translocation sont plus tardives que celles associées aux CVC et concernent *E. coli*, *Klebsiella*, *Candida*, entérocoque et parfois *Pseudomonas* [19]. La colonisation digestive précède l'épisode infectieux et la détection d'une flore déséquilibrée avec une concentration anormalement élevée d'un germe pathogène est un FR majeur [19,20].

9.3.3 Entérocolite ulcéro-nécrosante

Elle se définit par une atteinte multifocale et extensive du grêle et/ou du côlon, faite de plaques de nécrose ischémique et hémorragique à point de départ. Sa prévalence est de 1 à 3 pour 1000 naissances vivantes. Les lésions tissulaires initiales peuvent être

la conséquence d'une translocation bactérienne partielle, détruisant muqueuse et sous-muqueuse digestives et se compliquant dans 35 % des cas de septicémie secondaire. Leur survenue est habituellement sporadique. Toutefois, l'existence de cas groupés, voire d'épidémie, dans des unités de néonatalogie a fait envisager une cause infectieuse transmissible. Ces agents infectieux pourraient agir comme co-facteurs dans le développement de cette atteinte et de nombreux micro-organismes ont été incriminés [30] : *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, rotavirus, astrovirus, norovirus, cytomégalo-virus. Les principaux FR sont l'âge gestationnel et le retard de croissance intra-utérine.

9.3.4 Pneumopathie

Les pneumopathies d'origine nosocomiale compliquent habituellement une ventilation assistée prolongée. Elles s'observent surtout avec la ventilation invasive mais ont également été rapportées avec la ventilation non invasive par canules nasales ou masque [31]. Les critères diagnostiques du CDC sont applicables chez le nouveau-né ventilé : pneumopathie survenant après plus de 48 heures d'hospitalisation associant des anomalies nouvelles ou persistantes sur la radiographie pulmonaire, une apparition ou une aggravation de l'oxygène-dépendance et au moins trois des critères suivants : sécrétions respiratoires purulentes ou augmentées ou besoin d'aspiration accru ; signes de détresse respiratoire ; brady-/tachycardie ; signes biologiques d'infection. La contamination quasi constante de la sonde d'intubation nécessite le recours au lavage broncho-alvéolaire qui est invasif et rarement pratiqué. C'est néanmoins le seul moyen de confirmation microbiologique de certitude [31–33].

Les principaux micro-organismes responsables de pneumopathie nosocomiale sont les germes Gram négatif : *Klebsiella* (14 %), *Pseudomonas* (16 %) et *S. aureus* (15 %) [34]. Toutefois, des virus, en particulier le virus respiratoire syncytial (VRS) lors des épidémies hivernales, peuvent être en cause. Les pneumopathies nosocomiales sont responsables d'une prolongation de la durée de ventilation et d'hospitalisation ; leur mortalité est de 14 % [31–33].

Des cas exceptionnels de coqueluche et de tuberculose nosocomiale ont été rapportés, l'origine de la contamination étant habituellement familiale.

9.4 Infections fongiques nosocomiales

L'épidémiologie des IN fongiques à *Candida* chez le nouveau-né est très variable selon les pays. Relativement élevée aux États-Unis (2,6–13,2 %) chez les prématurés de poids de naissance (PN) inférieur à 1500 g (6,6–26 %) que chez ceux de PN inférieur à 1000 g [29], elle est beaucoup plus faible en France [23]. Les principaux FR d'infection sont l'âge gestationnel faible, le petit poids de naissance, l'antibiothérapie prolongée à large spectre, en particulier les céphalosporines de troisième génération, et la présence d'un cathéter central. Le diagnostic d'infection disséminée (localisations secondaires pulmonaires, rénales, ophtalmologiques, hépatospléniques, cérébrales) est souvent difficile car les hémocultures sont peu contributives, mais la

présence de levures en deux sites différents chez un prématuré doit faire porter le diagnostic [29,35]. Ces infections sont à haut risque de mortalité et de morbidité en particulier chez les grands prématurés [29]. Les infections néonatales à *Aspergillus* sont exceptionnelles.

9.5 Infections virales nosocomiales

Les infections virales nosocomiales sont assez spécifiques du nouveau-né et du nourrisson. Elles sont le reflet de la circulation de virus dans la communauté, les virus s'introduisant dans les unités de soins par l'intermédiaire de patients, soignants, visiteurs, souvent a- ou paucisymptomatiques. Leur transmission se faisant essentiellement par les mains, les gouttelettes de sécrétions respiratoires (virus à tropisme respiratoire), par du matériel ou des objets contaminés. Les recherches virales n'étant pas exhaustives, l'incidence de ces infections dans les services de néonatalogie est mal connue et probablement très sous-estimée.

9.5.1 *Virus respiratoire syncytial*

Le VRS est un virus à tropisme respiratoire, circulant en France d'octobre à février, extrêmement contagieux, responsable d'un tableau de bronchiolite chez le nourrisson. Chez le nouveau-né, le tableau clinique est marqué par une rhinite, une polypnée ou la survenue d'apnée et parfois d'une détresse respiratoire. La gravité des infections est accrue en cas de faible âge gestationnel, de dysplasie bronchopulmonaire ou de cardiopathie congénitale. Leur fréquence est sous-estimée en l'absence de prélèvement virologique et ils peuvent faire évoquer à tort une infection bactérienne dont la conséquence est une antibiothérapie inutile [36,37]. En période épidémique, certains services de néonatalogie optent pour le port systématique de masque de soins par l'ensemble des personnels et des visiteurs lors des contacts rapprochés avec les nouveau-nés. Les immunoglobulines spécifiques (palivizumab) n'ayant d'effet protecteur qu'au-delà de la première injection, leur utilisation est réservée à la sortie des nouveau-nés sauf chez ceux ayant une hospitalisation prolongée en raison d'une bronchodysplasie sévère ou d'une cardiopathie.

9.5.2 *Rotavirus*

Agent principal des gastroentérites du nourrisson, le rotavirus sévit sur le mode épidémique en France, de décembre à mars. En période épidémique, les nouveau-nés sont fréquemment porteurs de rotavirus, avec une prévalence pouvant atteindre 18 % [38]. La transmission du virus est oro-fécale. Le rotavirus est excrété en très grande quantité dans les selles des enfants contaminés, il est très résistant dans le milieu extérieur et sa dose infectante est très faible. Sa contagiosité est donc très importante. Le risque de contamination est diminué par l'allaitement maternel, grâce notamment au rôle protecteur des IgA du colostrum. L'infection à rotavirus chez les prématurés est

le plus souvent symptomatique : vomissements, météorisme, diarrhée plus ou moins sévère. Des formes sévères à type de gastroentérite hémorragique, voire d'entérocolite ulcéro-nécrosante, ont été rapportées [39]. Les mesures essentielles pour éviter sa diffusion sont : l'hygiène rigoureuse des mains avant et après chaque soins, le port d'une sur-blouse à patient unique pour les contacts rapprochés, le port des gants pour les changes, et le bio-nettoyage régulier des surfaces et des matériels partagés (poignées de porte, plans de travail, balances...). La prévention par les gammaglobulines orales est inefficace [40].

9.5.3 Autres virus

D'autres virus peuvent être responsables des IN dans les services de néonatalogie : virus respiratoires dont les adénovirus, la grippe, les virus para-influenzae ; virus digestifs dont les adénovirus, les coronavirus ou les entérovirus avec, pour ces derniers, une symptomatologie dominée par une méningite ; celle-ci est d'évolution rapidement favorable mais des complications sévères à type de méningo-encéphalite ou de myocardite sont possibles. Des varicelles nosocomiales ont été décrites chez des prématurés et la vérification du statut immunitaire du personnel soignant vis-à-vis de ce virus doit être effectuée dès l'embauche. En cas de contagé, l'administration de gammaglobulines spécifiques est recommandée pour tous les nouveau-nés contacts [41]. Le risque de contagion des nouveau-nés en maternité à partir d'un cas index maternel de rougeole est très élevé et suppose un isolement complet et une prévention par les immunoglobulines polyvalentes pour tous les sujets contact. Pour éviter l'introduction de virus dans les unités de néonatalogie, il est recommandé d'hospitaliser les nouveau-nés infectés et venant de la communauté dans des secteurs différents de ceux accueillant les nouveau-nés malades et les prématurés, de limiter les visites en période épidémique et de repérer les parents présentant des signes d'infections respiratoires, afin de leur faire porter un masque.

9.6 Traitement curatif des infections nosocomiales

Le choix de l'antibiothérapie initiale repose sur la connaissance de l'épidémiologie bactérienne du service et des FR, en particulier l'existence ou non d'un CVC [42]. L'antibiothérapie initiale doit être active sur les staphylocoques résistants à la méticilline, les entérobactéries et *P. aeruginosa*, si ce germe a été isolé antérieurement chez le patient ou selon l'épidémiologie du service. La combinaison la plus employée actuellement associe vancomycine, ceftazidime ou céfotaxime et aminoside [42]. Plus de 80 % des SCoN sont résistants à la méticilline et *P. aeruginosa* est naturellement résistant au céfotaxime. En cas d'isolement d'un SCoN, la vancomycine est poursuivie, sous surveillance des taux sériques [43] et la β -lactamine habituellement arrêtée. En cas d'isolement d'une entérobactérie, la β -lactamine est poursuivie seule.

La colonisation, le plus souvent digestive, par un germe résistant aux céphalosporines de troisième génération, chez un nouveau-né suspect d'infection, implique de remplacer

la céphalosporine par le méropénème [44], de préférence à l'imipénème qui a un risque neuro-toxique. Cette antibiothérapie probabiliste est ensuite adaptée en fonction de la sensibilité du germe isolé. L'isolement d'entérobactéries productrices de carbapénémase est heureusement encore exceptionnel dans cette population ; le traitement d'infections liées à ces germes nécessiterait un recours à des molécules comme la colimycine à des posologies élevées.

L'isolement d'un *Candida* dans l'hémoculture, les urines et/ou le LCR implique un traitement antifongique par voie parentérale [45,46]. Le fluconazole, efficace sur plus de 90 % des souches de *Candida* isolées chez le nouveau-né en France, est le plus utilisé à la posologie de 6 mg/kg par jour en une perfusion par 24 heures, avec une bonne tolérance [47]. Il n'est pas efficace contre le *Candida glabrata* et *Candida krusei*, contrairement à l'amphotéricine B (utilisable à la posologie de 0,5–1 mg/kg/j) et surtout aux échinocandines – en particulier la micafungine dont l'efficacité et la bonne tolérance ont été évaluées chez le prématuré ; sa posologie est de 5–10 mg/kg par jour en une perfusion par 24 heures [48] (voir chapitre 11).

En cas d'infection associée à un CVC, son retrait est nécessaire s'il n'est plus indispensable à la prise en charge nutritionnelle. L'isolement d'un SCoN autorise le maintien du cathéter si l'évolution initiale est rapidement favorable et que le CVC est nécessaire. Inversement, si l'évolution est défavorable ou si le germe responsable est *S. aureus*, *Candida*, *Pseudomonas* ou une entérobactérie, le retrait du cathéter est indispensable car son maintien retarde la stérilisation des hémocultures et accroît le risque de mortalité.

9.7 Prévention, information et signalement

La prévention des translocations bactériennes repose sur la surveillance du transit et la restriction des indications et des durées d'antibiothérapie. Le retrait le plus précoce possible des prothèses vasculaires élimine une source potentielle d'infection. Un cathéter non indispensable doit être retiré. Les gammaglobulines polyvalentes sont inefficaces pour prévenir les infections bactériennes. L'utilisation d'une salle blanche, en pharmacie et/ou d'un flux laminaire dans les services pour la préparation des solutés de perfusion et des alimentations parentérales permet de réduire le risque de contamination de ces solutés et donc d'infection secondaire.

Le respect constant des mesures d'hygiène, l'organisation architecturale, l'isolement des nouveau-nés colonisés par un germe très résistant aux antibiotiques ou par un virus (VRS, rotavirus, grippe), la propreté des locaux, l'utilisation de matériel à usage unique et la formation du personnel soignant sont les points clés de la prévention. Les mesures individuelles sont basées sur l'hygiène des mains par friction hydro-alcoolique, avant et après chaque contact avec un enfant, et le port d'une sur-blouse spécifique à chaque nouveau-né. L'adéquation entre personnel soignant et charge de travail réduit également le risque infectieux [14]. La formation des parents sur la nécessité de respecter les consignes en y ajoutant le port de masque en période d'épidémie virale (ou de signe d'infection ORL ou respiratoire) fait partie des mesures de prévention.

L'information des parents sur la survenue d'infection en cours d'hospitalisation doit être effectuée de façon systématique. Lorsque l'infection est sévère et/ou

inhabituelle – germe rare ou hautement résistant, infection impliquant un germe d'origine environnementale, épidémie, infection sévère avec risque de séquelles ou avec mortalité imputable – un signalement est fait aux autorités sanitaires.

Conclusion

La prévention des IN dans les services de néonatalogie impose :

- un respect scrupuleux des précautions standard par le personnel soignant ;
- des protocoles respectés et audités concernant l'utilisation des prothèses vasculaires (pose, utilisation, durée de maintien), la fabrication, la conservation et l'administration des solutés de nutrition parentérale ;
- une information de l'ensemble des intervenants sur les risques spécifiques de cette population y compris des parents (vaccinations recommandées, respect des mesures complémentaires, mise à disposition de produits hydro-alcooliques, de masques...) ;
- une organisation permettant de détecter rapidement et d'isoler dès l'admission les nouveau-nés potentiellement contagieux notamment pendant la période des épidémies hivernales ;
- un usage raisonné des antibiotiques (réévaluation rapide de l'antibiothérapie initiale, désescalade thérapeutique, posologie et durée adéquate...) de façon à réduire la pression de sélection antibiotique.

Points forts

- Les IN en néonatalogie sont exogènes ou endogènes.
- La colonisation se complique éventuellement d'infection secondaire systémique ou focale. Tous les agents pathogènes (bactéries, champignons et virus) peuvent être en cause.
- Les prématurés cumulent les FR : immaturité du système immunitaire, organisme initialement axénique, durée prolongée des CVC.
- Les principales localisations sont les bactériémies/septicémies associées ou non à un CVC et les pneumopathies associées à la ventilation artificielle, invasive ou non.
- Le diagnostic repose sur des modifications de l'état clinique associées à un syndrome inflammatoire ; il est confirmé par les hémocultures.
- L'épidémiologie bactérienne des infections associées à un CVC est dominée par les SCoN.
- Les entérobactéries sont majoritaires dans les autres causes de bactériémie.
- L'incidence des infections à *Candida* est très variable et faible en France.
- Les infections virales, respiratoires et digestives sont fréquentes et sources de morbidité.
- L'antibiothérapie de première intention doit être réévaluée et adaptée secondairement.
- La mortalité globale est de 10 à 16 % et les infections associées à un syndrome inflammatoire majorent le risque de séquelles neurologiques chez le prématuré.

Références

- [1] Crivaro V, Bogdanović L, Bagattini M, et al. Surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2006-2010. *BMC Infect Dis* 2015;15:152.
- [2] Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections. *Epidemiology and resistance. Clin Perinatol* 2015;42:1–16.

- [3] Campeotto F, Waligora-Dupriet AJ, Doucet-Populaire F, et al. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:533–42.
- [4] Sherman MP, Minnerly J, Curtiss W, et al. Research on neonatal microbiomes: what neonatologists need to know. *Neonatology* 2014;105:14–24.
- [5] Ponnusamy V, Venkatesh V, Clarke P. Skin antisepsis in the neonate: what should we use? *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:244–50.
- [6] Chapman AK, Aucott SW, Gilmore MM, et al. Absorption and tolerability of aqueous chlorhexidine gluconate used for skin antisepsis prior to catheter insertion in preterm neonates. *J Perinatol* 2013;33:768–71.
- [7] Melville JM, Moss TJ. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci* 2013;79:1–9.
- [8] Dembinski J, Behrendt D, Martini R, et al. Modulation of pro- and anti-inflammatory cytokine production in very preterm infants. *Cytokine* 2003;21:200–6.
- [9] Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;113(5):CD001146.
- [10] Sherman MP. New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention. *Clin Perinatol* 2010;37:565–79.
- [11] Apisarnthanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, et al. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors and outcome. *Pediatrics* 2003;112:1283–9.
- [12] Auriti C, Ronchetti MP, Pezzotti P, et al. Determinants of nosocomial infection in 6 neonatal intensive care units: an Italian multicenter prospective study. *Infect Control Epidemiol* 2010;31:926–33.
- [13] More K, Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. Association of inhibitors of gastric acid secretion and higher incidence of necrotizing enterocolitis in preterm very low birth weight infants. *Am J Perinatol* 2013;30:849–56.
- [14] Rogowski JA, Staiger D, Patrick T, et al. Nurse staffing and NICU infection rates. *JAMA Pediatr* 2013;167:444–50.
- [15] Abuekteish F, Daoud AS, Mesmar M, Obeidat A. Nosocomial neonatal septic arthritis. *Eur J Pediatr* 1996;155:102–5.
- [16] Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285–91.
- [17] van der Ree M, Tanis JC, Van Braeckel KN, et al. Functional impairments at school age of preterm born children with late-onset sepsis. *Early Hum Dev* 2011;87:821–6.
- [18] Doit C, Loukil C, Simon AM, et al. Outbreak of *Burkholderia cepacia* bacteremia in a pediatric hospital due to contamination of lipid emulsion stoppers. *J Clin Microbiol* 2004;42:2227–30.
- [19] Pierro A, van Saene HK, Donnell SC, et al. Microbial translocation in neonates and infants receiving long-term parenteral nutrition. *Arch Surg* 1996;131:176–9.
- [20] Bishay M, Retrosi G, Horn V, et al. Septicemia due to enteric organisms is a later event in surgical infants requiring parenteral nutrition. *Eur J Pediatr Surg* 2012;22:50–3.
- [21] Scheifele DW, Bjornson GL. Delta toxin activity in coagulase-negative-Staphylococci from the bowels of neonates. *J Clin Microbiol* 1988;26:279–82.
- [22] Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128–40.
- [23] L'Héritau F, Lacavé L, Leboucher B, et al. Surveillance en réseau des bactériémies sur cathéter en néonatalogie : résultats 2010 du réseau NEOCAT. *Arch Pediatr* 2012;19:984–9.

- [24] Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, device-associated module. *Am J Infect Control* 2013;41:1148–66.
- [25] Blanchard AC, Quach C, Autmizguine J. Staphylococcal infections in infants. Updates and current challenges. *J Perinatol* 2015;42:119–32.
- [26] Rasigade JP, Raulin O, Picaud JC, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus capitis* with reduced vancomycin susceptibility causes late-onset sepsis in intensive care neonates. *PLoS ONE* 2012;7:e31548.
- [27] Biran V, Gaudin A, Mariani-Kurkdjian P, et al. Infections néonatales tardives à entérobactéries multirésistantes. *Arch Pediatr* 2010;17(Suppl. 4):S150–3.
- [28] Quinet B, Mitanchez D, Salauze B, et al. Description et investigation d'une épidémie nosocomiale de colonisations et d'infections à *Escherichia coli* producteur de bêta-lactamase à spectre étendu dans un service de néonatalogie. *Arch Pediatr* 2010;17(Suppl. 4):S145–9.
- [29] Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants : risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006;117:84–92.
- [30] Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp J-H. Infectious causes of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2015;42:133–54.
- [31] Foglia E, Meier MD, Edward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:409–25.
- [32] Garland JS. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in neonate. *Clin Perinatol* 2010;37:629–63.
- [33] Afjeh SA, Sabzehei MK, Karimi A, et al. Surveillance of ventilator-associated pneumonia in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors and outcome. *Arch Iran Med* 2012;15:567–71.
- [34] Hocenar SN, Edwards JR, Horan TC, et al. Device-associated infections among neonatal intensive care unit patients: incidence and associated pathogens reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:1200–6.
- [35] Kelly MS, Benjamin DK Jr, Brian Smith P. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol* 2015;42:105–17.
- [36] Kidszun A, Hansmann A, Winter J, et al. Detection of respiratory viral infections in neonates treated for suspicion of nosocomial bacterial sepsis: a feasibility study. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:102–4.
- [37] Ronchi A, Michelow IC, Chapin KC, et al. Viral respiratory tract infections in the neonatal intensive care unit : the VIRIoN-I study. *J Pediatr* 2014;165:690–6.
- [38] Sharma R, Hudak ML, Premachandra BR. Clinical manifestations of rotavirus infection in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1099–105.
- [39] Bentama I, Soussi I, Ghanimi Z, et al. Épidémie d'infection nosocomiale à rotavirus dans un service de néonatalogie. *Rev Med Brux* 2012;33:519–24.
- [40] Pammi M, Haque KN. Oral immunoglobulin for the prevention of rotavirus infection in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD003740.
- [41] Murguía-de-Sierra T, Villa-Guillén M, Villanueva-García D, et al. Varicella zoster virus antibody titers after intravenous zoster immune globulin in neonates, and the safety of this preparation. *Acta Paediatr* 2005;94:790–3.
- [42] Gordon A, Jeffery HE. Antibiotic regimens for suspected late-onset sepsis in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD004501.
- [43] Jacqz-Aigrain E, Zhao W, Sharland M, van den Anker JN. Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;18:28–34.

- [44] Pineda LC, Watt KM. New antibiotic dosing in infants. *Clin Perinatol* 2015;42:167–76.
- [45] Wade KC, Monk HM. New antifungal and antiviral dosing. *Clin Perinatol* 2015;42:177–94.
- [46] Kaufman DA. Challenging issues in neonatal candidiasis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1769–78.
- [47] Wade KC, Benjamin DK, Kaufman DA, et al. Fluconazole dosing for the prevention or treatment of invasive candidiasis in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:717–23.
- [48] Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1110–5.

Infections bactériennes néonatales spécifiques

10

Specific bacterial infections in newborn

Yannick Aujard

Pôle de périnatalogie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France
mail : yannick.aujard@rdb.aphp.fr

Résumé

Toutes les bactéries peuvent être responsables d'infections materno-fœtales (IMF), néonatales précoces, ou tardives, primitives ou nosocomiales. Dans les pays industriels, les streptocoques B (SGB) et *Escherichia coli* (*E. coli*) sont les pathogènes les plus fréquemment rencontrés dans les IMF. Les infections tardives primitives (ITP) sont plus souvent virales ; les entérobactéries sont les principaux germes à l'origine des ITP bactériennes. Les staphylocoques coagulase négative (SCoN) sont responsables de près de 85 % des infections nosocomiales associées aux cathéters veineux centraux. Toutefois, l'épidémiologie microbienne des infections primitives est différente selon les régions du monde, en particulier entre les pays industriels et les pays en voie de développement (PEVD), et elle varie dans le temps. Les conduites diagnostiques et thérapeutiques vis-à-vis de ces infections sont bien codifiées et font appel à des antibiotiques en règle efficaces et accessibles. En revanche, les infections à germes inhabituels – anaérobies, mycoplasmes génitaux, syphilis, tuberculose – posent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques plus difficiles. Les aspects diagnostiques des infections primitives et secondaires sont décrits dans les Chapitres 4 et 5. Les infections fongiques et virales sont abordées aux Chapitres 11 et 12.

Mots clés : Nouveau-né ; Infections primitives et secondaires ; Antibiothérapie ; Streptocoques B ; *Escherichia coli* ; Pathogènes inhabituels

Abstract

All bacteria can be responsible of early-onset as well as late-onset sepsis, primitive or nosocomial, during the neonatal period. In industrialized countries, group B streptococci and *Escherichia coli* are the most common pathogens. In primitive late-onset sepsis, Enterobacteriaceae and staphylococci are common even if viral infections are prevalent. Coagulase negative staphylococci are the main pathogens responsible for nosocomial infections associated with central venous catheters. However, variations of bacterial epidemiologies are observed with time and between developed and developing countries. Diagnosis and therapeutic approaches are well defined for common pathogens, but treatment of uncommon infections is not always well known. Specific diagnosis and treatment will be

discussed for all pathogens, except general considerations, which are described in Chapters 4 and 5. Fungal and viral infections are discussed in Chapters 11 and 12.

Keywords: Newborn; Early-onset sepsis; Late-onset sepsis; Nosocomial pathogens; Group B *Streptococcus*; *Escherichia coli*; Uncommon pathogens

10.1 Streptocoques du groupe B

Les streptocoques du groupe B (SGB) sont les principaux responsables des infections néonatales précoces, materno-fœtales (IMF) chez les nouveau-nés à terme, surtout dans les pays industrialisés [1,2]. Les sérotypes I, II et surtout III sont les plus fréquents, IV et V sont plus rares et certains restent non groupables.

Le dépistage de la colonisation vaginale en fin de grossesse et l'antibioprophylaxie per partum chez les femmes colonisées par les SGB ont entraîné une réduction importante de l'incidence des IMF à SGB qui est passée, aux États-Unis, de 1,7 pour 1000 naissances en 1990 à moins de 0,5 pour 1000 en 2008 ; cette réduction ne porte que sur les infections précoces (Figure 10.1) [3,4]. Une évolution similaire a été observée en France : l'incidence annuelle des IMF à SGB entre 1997 et 2002 est passée de 0,69 (IC 95 % : 0,63–0,75) à environ 0,46 pour 1000 naissances vivantes (IC 95 % : 0,41–0,51) (Figure 10.2). Depuis 2003, on observe une diminution nette de l'incidence qui atteint

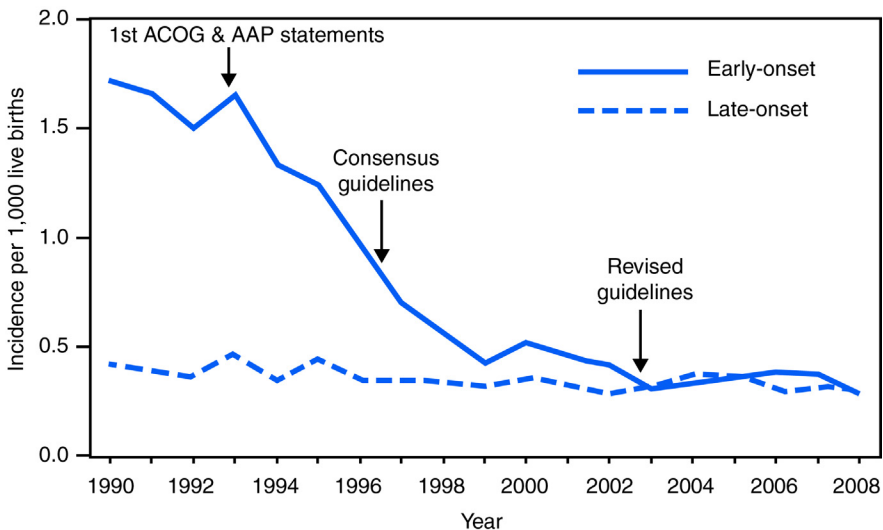


Figure 10.1 Évolution des infections précoces et tardives à streptocoques du groupe B sous l'influence de l'antibioprophylaxie per partum. États-Unis 1990–2008.

Early onset : infections materno-fœtales ; late onset : infections tardives ; guidelines : recommandations de consensus/révision ; ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists (collégiale des gynécologues et obstétriciens) ; AAP : Académie américaine de pédiatrie.

D'après Verani JR, et al. MMWR Recomm Rep 2010 [3].

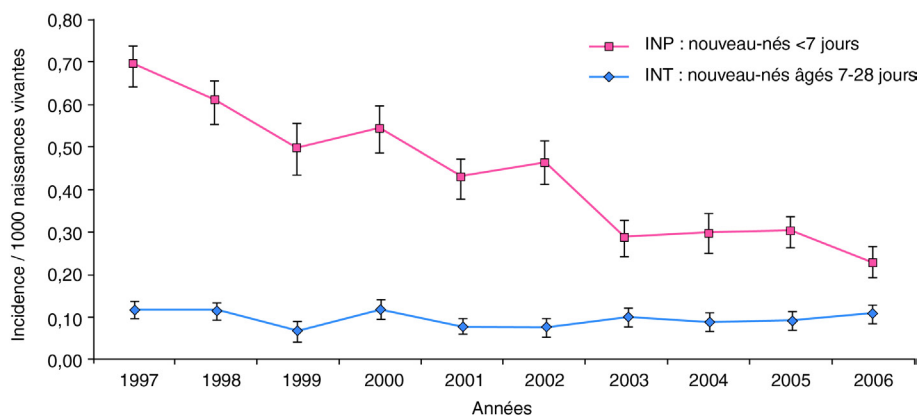


Figure 10.2 Évolution de l'incidence des infections néonatales à streptocoque B, réseau Epibac, France 1997–2006.

Source: Bull Epidemiol Hebdomadaire 2008; INVS, www.inus.Sante.fr

0,23 pour 1000 naissances vivantes en 2006 (IC 95 % : 0,19–0,26), soit 180 cas par an ; l'incidence des infections tardives est restée stable, 0,10 pour 1000 naissances [5].

L'incidence globale de l'infection à SGB durant le premier mois de vie est de 2 à 5 pour 1000 naissances vivantes dans les pays industriels mais est plus faible dans les PEVD. Le réservoir du SGB est le tube digestif qui colonise le tractus génital. La colonisation vaginale peut être intermittente et est le plus souvent asymptomatique. Chez la femme enceinte, la fréquence du portage est variable selon les pays – 20 % en France. La contamination fœtale est la conséquence de la colonisation du liquide amniotique, essentiellement par voie transmembranaire ; elle est facilitée en cas de rupture de la poche des eaux (RPDE) (Chapitre 1). Le taux de transmission materno-fœtale (TMF) est de 50 %. La colonisation fœtale est cutanée et/ou digestive.

10.1.1 Pathogénie

Parmi les nouveau-nés colonisés, 1 à 2 % présentent une infection, localisée ou généralisée. Le sérotype III est responsable de 86 % des méningites à SGB et de 90 % des infections tardives. Le clone ST-17 est retrouvé dans 80 % des méningites néonatales [6].

Une absence – ou un taux faible – d'anticorps opsonisants spécifiques d'origine maternelle favorise le risque d'infection chez les nouveau-nés colonisés. Le risque d'infection chez les prématurés est 15 à 20 fois plus élevé qu'à terme. Une co-infection virale peut être un facteur favorisant des infections tardives. Une colonisation digestive par le lait de la mère peut être associée à une infection tardive chez un nouveau-né initialement non colonisé.

L'infection précoce (*early-onset disease* des Anglo-Saxons) débute dans les trois à quatre premiers jours de vie, le plus souvent dans les premières 24 heures. Le tableau clinique est celui d'une infection systémique (27 %), d'une pneumopathie (54 %), rarement d'une méningite. La précocité des symptômes, dès la naissance ou dans les premières heures de vie, sous la forme de troubles respiratoires, avec ou sans

pneumopathie radiologique, de troubles hémodynamiques, rarement une hypertension artérielle pulmonaire responsable d'hypoxie réfractaire, caractérise les IMF à SGB.

L'infection tardive primitive survient entre j5 et la 12^e semaine de vie ; son incidence, est inférieure à 1 pour 1000 naissances. Cette définition correspond aux *late-onset diseases* des Anglo-Saxons, mais qui habituellement associent infections primitives et infections nosocomiales. La contamination initiale est probablement postnatale (mains, lait) [7] mais une phase asymptomatique de colonisation d'origine pré- ou per-natale ne peut être exclue dans certains cas. Les signes cliniques sont variés : état septique (46 %), méningite (37 %), infection urinaire (7 %), infection ostéo-articulaire (6 %), cellulite ou pneumopathie (4 %). Les arthrites et les ostéomyélites ont un début souvent insidieux. Les articulations le plus souvent touchées sont la hanche et le genou ; l'humérus est plus fréquemment atteint que le fémur dans les ostéomyélites isolées. Autres localisations : cellulite faciale, adénite préauriculaire ou sous-maxillaire, otite moyenne, ethmoïdite, conjonctivite, parotidite, sous-maxillite, endo-, péri- ou myocardite.

L'atteinte méningée est souvent révélée par une fièvre et/ou des signes neurologiques qui imposent la ponction lombaire (PL). Les formes septicémiques fulminantes sont rares ; elles associent, en quelques heures, un choc avec hypoxie réfractaire, un coma, des convulsions qui aboutissent souvent au décès. Souvent dues au clone ST-17 [6], elles ne révèlent que rarement un trouble de l'immunité.

Les signes biologiques des infections à SGB ne sont pas spécifiques et leur sensibilité varie entre 50 et 80 %. Des paramètres biologiques normaux à la naissance – dans un contexte clinique de sepsis – n'éliminent donc pas une infection à SGB mais témoignent du caractère immédiatement prénatal de l'infection, ce qui justifie un dosage séquentiel de la CRP dans les 24 à 48 premières heures de vie. Le premier dosage est décalé à H12–H24 chez les nouveau-nés colonisés mais asymptomatiques. Les examens bactériologiques – cultures classiques, voire PCR (Chapitre 5) – confirment le diagnostic étiologique. La PL est indispensable en cas de signe neurologique et, secondairement, en cas d'hémoculture positive ainsi que dans les formes tardives.

10.1.2 Pronostic

La mortalité des formes précoces est de 13 % ; celle des formes tardives de 0 à 5 %. Elle est plus élevée chez les prématurés et lorsqu'il existe une leuco-neutropénie sévère. Le pronostic des formes tardives est très lié à leur localisation. Les méningites et les atteintes ostéo-articulaires (hanche) se compliquent souvent de séquelles.

10.1.3 Traitement

Le traitement curatif des infections à SGB repose sur la pénicilline G ou l'ampi/amoxicilline plus souvent utilisée. Le céfotaxime a un quotient inhibiteur (rapport concentration/CMI) identique à celui de l'ampicilline. Il n'est donc pas indiqué, malgré son efficacité, en raison du risque de sélection d'entérobactéries résistantes. Les β -lactamines sont bactéricides mais des souches tolérantes peuvent être à l'origine d'échec thérapeutique et surtout de rechute en cas de méningite. Quoique résistants aux aminosides, leur association à une β -lactamine induit un effet synergique qui

accélère la vitesse de bactéricidie. Certaines souches de SGB ont acquis un haut niveau de résistance aux aminosides qui annule cet effet ; cette résistance est plus fréquente avec l'amikacine (8 %) qu'avec la gentamicine (1 %).

L'antibioprophylaxie per partum [3] repose sur la pénicilline G ou, plus souvent, l'ampi/amoxicilline – 2 g dès le début du travail, puis 1g toutes les quatre heures – chez les femmes colonisées au début du 9^e mois, ou ayant des antécédents d'IMP à SGB. Une recherche rapide par PCR en début de travail peut « rattraper » un examen non fait ou un faux négatif dû au caractère intermittent du portage [8]. La recherche d'un vaccin est toujours en cours.

10.2 Streptocoques non B

Le genre *Streptococcus* comprend de nombreuses espèces dont certaines sont pathogènes pour le nouveau-né. Parmi eux, les « anciens » streptocoques D sont aujourd'hui classés en entérocoques (*E. faecalis*, *E. faecium* et *E. durans*) et non entérocoques (*S. bovis* et *S. avium*), les premiers étant le plus souvent en cause. Ces bactéries sont responsables de 2 à 4 % des IMF [9] et d'infections tardives [10] sous la forme de septicémies, d'infections pulmonaires, de méningites, voire d'infections urinaires. Contrairement aux SGB, les entérocoques sont résistants aux céphalosporines ; ils restent sensibles à l'ampi/amoxicilline et, dans 98 % des cas, à la vancomycine. L'association avec un aminoside est indispensable pour obtenir une bactéricidie. Dans les rares cas de septicémies à entérocoques résistants à la vancomycine, en règle nosocomiales, le recours à la daptomycine, au linézolide ou à la tigécycline est discuté.

Les streptocoques du groupe F ou « milleri » et les streptocoques non groupables α -hémolytiques (dont *S. viridans*) peuvent être également à l'origine d'infection néonatale. Ces germes sont transmis par voie verticale ; leur virulence est moindre. Leur tableau clinique est identique à celui des formes précoces d'infections à SGB et leur sensibilité aux antibiotiques est identique.

Les streptocoques A sont responsables, chez la mère, de la redoutable fièvre puerpérale. Ils sont exceptionnellement à l'origine d'IMF [11,12]. La découverte de ce germe implique l'isolement total de la mère et de l'enfant car il peut être responsable d'épidémies en maternité et dans les unités de néonatalogie, en raison de son caractère hautement contagieux. Cliniquement sont rapportés des sepsis systémiques, des syndromes de choc toxique et des infections focales – pneumopathie, cellulite, omphalite, ostéomyélite. Leur traitement repose sur la pénicilline G ou l'amoxicilline.

10.3 *Escherichia coli*

E. coli est le deuxième germe en cause dans les infections néonatales. Les colibacilles sont plus fréquents chez les prématurés qu'à terme [13,14]. *E. coli* est présent dans la filière génitale chez 13 % des femmes en fin de grossesse. La colonisation du fœtus est le plus souvent ascendante à partir de la flore vaginale ; la TMF est de 50 %. Rarement, l'infection fœtale est hémotogène, au décours d'une bactériémie compliquant une

pyélonéphrite maternelle. L'incidence globale des infections néonatales à *E. coli* est de 2 à 4 pour 1000 naissances et celle des IMF de 0,6 pour 1000 naissances. L'antigène capsulaire K1 est retrouvé chez 80 à 90 % des *E. coli* responsables de méningites néonatales et de 40 % des septicémies ; d'autres facteurs de virulence ont été rapportés.

Les signes cliniques des IMF à *E. coli* ne sont pas spécifiques mais l'atteinte respiratoire est fréquente dans les formes précoces. *E. coli* est responsable de près 18 % des méningites précoces (33 % chez le prématuré), de 33 % des méningites tardives (Chapitre 8) et de 90 % des infections urinaires dans le premier mois de vie. Sa découverte dans un prélèvement périphérique a la même signification que celle du SGB.

La résistance des *E. coli* à l'ampicilline est très variable selon les régions et les pays. En Île-de-France, elle est de 40 %. Ce profil de sensibilité implique l'utilisation d'une céphalosporine de 3^e génération (C3G), type céfotaxime, lors du traitement initial. Après isolement – quelle que soit la sensibilité à l'ampicilline – le maintien de la C3G est préférable en raison d'un meilleur quotient inhibiteur (concentration/CMI). Toutefois, plus de 4,5 % des *E. coli* isolés dans les prélèvements vaginaux en 2010 (P. Mariani-Kurdjian, communication personnelle) en fin de grossesse ainsi que 1 à 2 % des IMF à *E. coli*, sont résistants au céfotaxime, par sécrétion de céphalosporinase ou de β -lactamase à spectre étendu [15]. Dans ces cas, le recours à une carbapénème, associée à un aminoside, est nécessaire. Le méropénème qui ne contient pas de cilastatine – convulsivogène – est préférable à l'imipénème. Ce choix est d'emblée indiqué si un *E. coli* C3G-R a été isolé dans la flore vaginale maternelle.

La surveillance de l'évolution des résistances des *E. coli* aux C3G dans les infections communautaires et dans les colonisations vaginales est essentielle. Son augmentation impliquera de modifier les règles de l'antibiothérapie présomptive dans les prochaines années.

10.4 Autres entérobactéries

Les *Acinetobacter* et les entérobactéries, dont *E. coli*, sont des bacilles Gram négatif aéro-anérobies facultatifs. La majorité d'entre elles fait partie de la flore commensale du tube digestif [16]. L'incidence des infections primitives à ces germes est plus élevée dans les PEVD que dans les pays industriels. *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter* ont été impliquées dans des infections néonatales [16,17]. Elles sont plus souvent responsables d'infections nosocomiales que d'infections primitives [18].

Elles ont comme points communs :

- au plan clinique, des sepsis systémiques ou focaux dont des ostéo-arthrites, des méningites, des infections urinaires ;
- une résistance aux pénicillines, dont les ampicillines ;
- une origine le plus souvent digestive compliquant une translocation secondaire, ou non, à une pullulation intradigestive [16] ;
- sensibilité qui reste fréquente aux C3G mais en cas de résistance, cela implique alors le recours au méropénème. Cette évolution justifie, chez les prématurés hospitalisés, une surveillance régulière de leur flore digestive pour détecter une entérobactérie résistante aux C3G.

Leur découverte implique un renforcement des mesures d'hygiène, au mieux un isolement et, en cas de dégradation clinique compatible avec un sepsis, le choix du méropénème associé à un aminoside dans l'antibiothérapie de première intention.

En cas de méningite, le risque d'abcès cérébral est important (Chapitre 8). *Proteus* [19] et *Citrobacter* [20] peuvent également être responsables d'abcès cérébraux « primitifs » en l'absence de méningite.

10.5 *Listeria monocytogenes*

Leur responsabilité dans les IMF est passée en France de 7 %, en 1985, à moins de 2 %, en 2009 [21]. *L. monocytogenes* est un bacille Gram positif avec plusieurs sérotypes ; les sérotypes 1a et 4b sont les plus fréquents chez le nouveau-né. Responsables de zoonoses, les *Listeria* infectent la femme enceinte et le nouveau-né, à partir de produits alimentaires contaminés : lait, crème, fromage, charcuterie [22]. Toutefois, l'infection peut être d'origine exogène, ou interhumaine. Des contaminations postnatales par le personnel hospitalier contaminé à partir d'une mère infectée (selles, liquide amniotique, lochies), ou postnatal, par le lait maternel sont également possibles.

L'infection maternelle succède à une contamination pharyngée ou digestive qui entraîne une infection placentaire puis fœtale. Elle associe, chez la mère, un tableau pseudo-grippal avec fièvre, myalgies, céphalées ; des signes urinaires dans un contexte fébrile et/ou des douleurs lombaires sont plus trompeurs. Elle peut être pauci-symptomatique [22]. Chez le nouveau-né, l'incidence de la listériose est, en France, de 4,2 pour 100 000 naissances [21]. Les signes d'infection sont non spécifiques et habituellement présents dès la naissance mais des formes tardives sont possibles. Un exanthème, de fins granulomes cutanés, et surtout des granulomes pharyngés sont très évocateurs mais rares ; l'atteinte pulmonaire est fréquente. Une méningite peut compliquer les formes précoces et tardives. Le diagnostic est orienté par l'examen du placenta s'il révèle des abcès macro- et microscopiques, les frottis placentaires, l'hémoculture et le LCR. Les *Listeria* peuvent également être la cause d'infection tardive, en particulier de méningite, chez le nouveau-né. Le taux de mortalité fœto-néonatale reste élevé, 26 % [21].

L'évolution sous traitement est en règle générale favorable. Les céphalosporines sont inefficaces. L'association ampi/amoxicilline et gentamicine est la plus efficace. La durée du traitement est de 14 jours - 21 jours en cas de méningite - dont sept à dix jours de bithérapie. La posologie de l'amoxicilline est de 100 mg/kg par jour la première semaine de vie et de 150 à 200 mg/kg par jour au-delà. La prévention repose sur l'arrêt de la consommation de lait et de laitages non pasteurisés et de charcuterie au cours de la grossesse. Les infections à *Listeria* sont, en France, à déclaration obligatoire.

10.6 Anaérobies

Les IMF à anaérobies [23,24] sont rares. Au plan clinique, l'odeur fétide du liquide amniotique et celle du nouveau-né est très évocatrice et implique de rajouter une hémoculture anaérobie au bilan bactériologique initial. Les bactériémies à anaérobies

sont surtout observées dans les sepsis compliquant une pathologie digestive (occlusion, entérocolite...) et sont secondaires à une translocation. Les espèces les plus fréquemment en cause sont *Bacteroides fragilis* et *Peptococcus* ou *Peptostreptococcus*. L'évolution des nouveau-nés colonisés asymptomatiques est spontanément favorable. La sensibilité des germes anaérobies à la pénicilline G est variable : 75 % pour les bactériémies révélées avant H48 et 35 % seulement au-delà. Avant l'isolement du germe, le choix thérapeutique prend en compte la résistance de certains anaérobies aux β -lactamines (*Bacteroides*) et au métronidazole (*Actinomyces*). L'association β -lactamine (C3G plutôt qu'amoxicilline-acide clavulanique) et métronidazole est, en règle générale, utilisée en première intention.

10.7 Staphylocoques

10.7.1 *Staphylococcus aureus* (staphylocoques dorés)

Les IMF à *Staphylococcus aureus* sont rares en France ; elles sont plus fréquentes dans les PEVD, en particulier, en Afrique. La contamination est anté- (flore vaginale) ou per/postnatale. Ils sont responsables d'infections systémiques et de pathologies focales : conjonctivite, omphalite, atteinte cutanée et pneumopathies. Le choc toxique staphylococcique est rare et complique des infections à *S. aureus* libérant une toxine « super antigénique » ; il associe des signes cutanés, une hypotension, une détresse respiratoire puis une atteinte multi-systémique. Les infections dans les premières semaines de vie sont devenues rares dans les pays industriels et responsables de pneumopathies (staphylococcie pleuro-pulmonaire) [25,26], d'ostéoarthrites, d'adénites, parotidites [27], d'abcès cutanés, d'abcès du sein, d'omphalite, de fasciite nécrosante.

Le traitement initial des IMF à *S. aureus*, si le germe a été isolé dans un prélèvement vaginal, associe soit l'oxacilline, soit la vancomycine – en cas de résistance à la méthicilline – à un aminoside. Un relais oral par la pristinamycine ou le linézolide, plutôt qu'amoxicilline/acide clavulanique, est possible dans les sepsis non systémiques, en particulier les infections pulmonaires et cutanées.

10.7.2 *Staphylocoques coagulase négative* (SCoN)

S. epidermidis est prédominant dans les infections primitives et secondaires. En France, ils sont rarement responsables d'IMF – moins de 1 % – mais leur incidence est probablement sous-estimée, en particulier chez le grand prématuré. En effet, dans certains pays, en Asie et en Turquie, les SCoN sont les principaux germes responsables d'infections secondaires et d'IMF chez le prématuré [28]. Ces infections sont la conséquence d'une contamination massive du liquide amniotique qui est alors responsable de chorioamniotite, voire de mort in utero. Des localisations focales sont possibles : pleurésie, abcès sous-cutané, omphalite, mastite. Une atteinte méningée complique 1,6 % des septicémies chez le prématuré de moins de 1500 g [29].

Les SCoN sont les germes les plus fréquemment responsables de septicémies nosocomiales et, en règle générale, associées à un cathéter veineux central (Chapitre 9). *S. haemolyticus* peut être en cause dans la survenue de cas groupés, voire épidémiques

dans les services de néonatalogie et des clones de *S. capitis* ayant une sensibilité réduite à la vancomycine ont été identifiés [30]. La fréquence de la résistance des SCoN nosocomiaux à la méticilline – plus de 80 % – implique d'utiliser en première intention la vancomycine et un aminoside, comme pour *S. aureus*. Si l'infection est associée à un cathéter veineux central (CVC), l'antibiothérapie est administrée par l'intermédiaire du cathéter – si le CVC doit rester en place – et est en règle générale efficace. L'absence de stérilisation des hémocultures en 48 heures doit faire envisager le retrait de la prothèse (Chapitre 9).

10.8 *Haemophilus*

Les *Haemophilus influenzae* sont responsables, chez le nouveau-né, d'infections précoces associant des atteintes cutanées, parfois bulleuses, des septicémies, et surtout des infections pulmonaires révélées par une détresse respiratoire précoce [31,32]. La contamination est le plus souvent anténatale, à partir de la flore vaginale, par voie transamniotique [33]. La contamination postnatale est responsable d'infections à partir de la deuxième semaine de vie, en particulier ORL, pulmonaires et méningées. Le traitement, après isolement du germe, utilise de préférence le céfotaxime dont le quotient inhibiteur est supérieur à celui de l'ampi/amoxicilline ; celle-ci reste utilisable en l'absence de résistance.

10.9 Méningocoque

Les IMF à méningocoque sont rares ; elles peuvent être responsables de mort in utero. Le méningocoque est, en règle générale, retrouvé dans les voies génitales maternelles et tous les sérotypes ont été rapportés [34,35]. L'atteinte méningée est très fréquente ; les formes avec choc grave sont rares mais leur mortalité est proche de 50 %. Les infections tardives ont une symptomatologie analogue à celle des infections du nourrisson (méningite).

10.10 Pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*)

Les IMF à pneumocoques sont rares. La contamination se fait au décours d'une bactériémie maternelle, ou après contamination du liquide amniotique, ou au passage dans le tractus génital. Le tableau clinique est celui d'une infection néonatale grave avec septicémie, détresse respiratoire associée à une pneumopathie [36,37] ; leur pronostic est sévère avec jusqu'à 50 % de décès. Les localisations des infections tardives postnatales sont des pneumopathies et, parfois, des infections ORL, exceptionnellement des méningites. Le traitement associe ampi/amoxicilline à la posologie de 200 mg/kg par jour et un aminoside. Des IMF à pneumocoques résistants ou intermédiaires à la pénicilline ont été décrites. Une méningite chez un nouveau-né dont la mère est colonisée par un pneumocoque justifie, comme chez le nourrisson, une association type céfotaxime à posologie élevée (300 mg/kg/j) + aminoside dans l'attente de la sensibilité du germe.

10.11 *Chlamydia trachomatis*

Les chlamydioses sont des maladies sexuellement transmissibles (MST) dont la fréquence est croissante. *C. trachomatis* est identifié dans le vagin de 2,1 à 3,7 % des femmes enceintes. Le portage est le plus souvent, asymptomatique. La transmission fœtale est habituellement per-natale (inoculation oculaire par les sécrétions vaginales contaminées) ; elle est exceptionnellement anténatale, par voie amniotique. Le taux de contamination des nouveau-nés de mères infectées est de 22 à 25 %. Cliniquement, une conjonctivite dite à inclusions est la manifestation la plus fréquente, 73 % [38], et débute entre j3–j5 et j15 [39]. En règle générale bilatérale, souvent discrète, limitée à une sécrétion oculaire minimale (« œil collé »), elle peut être plus marquée avec une sécrétion muco-purulente abondante et un œdème des paupières. Une pneumopathie peut lui faire suite, dans 20 % des cas, entre la 2^e et la 12^e semaine de vie ; les deux atteintes sont associées dans 7 % des cas. Peu ou non fébrile, peu dyspnéisante, elle est souvent associée à une toux sèche, inhabituelle chez le nouveau-né et peut se compliquer d'apnées. Radiologiquement, les images alvéolo-interstitielles sont les plus typiques mais inconstantes (Figure 10.3). Une hyperleucocytose à polynucléaires est fréquente, associée à une hyperéosinophilie (supérieure à 300/mm³) qui n'est ni sensible ni spécifique ; une hypergammaglobulinémie est possible. Le diagnostic étiologique repose sur l'isolement de *C. trachomatis* par immunofluorescence (IF) ou PCR sur les sécrétions infectées, conjonctivales ou pharyngées [38,39]. La sérologie (IgM, IgG) est peu utilisée.

Le traitement curatif de la conjonctivite et de la pneumopathie est identique : macrolide per os type érythromycine, azithromycine ou surtout josamycine en France, à la dose de 40 à 50 mg/kg par jour pendant 14 jours pour le nouveau-né et ses parents. En cas de conjonctivite, un collyre à la rifamycine est associé au lavage local par sérum physiologique. Le diagnostic d'infection à *Chlamydia* implique de prescrire aux parents un bilan de MST (VIH, syphilis, hépatite B), quels que soient les résultats des sérologies en début de grossesse.



Figure 10.3 Pneumopathie à *Chlamydia*. Opacités trabéculo-nodulaires.

10.12 *Mycoplasmes génitaux (Mycoplasma hominis et Ureaplasma urealyticum)* [40,41]

M. hominis colonisent 11 % des femmes enceintes. Il peut être responsable d'infection intra-amniotique. Sa présence dans le liquide amniotique, à une concentration supérieure ou égale à 10^2 colonies/mL, est significativement associée à celle d'autres pathogènes.

U. urealyticum est également associé à des chorioamniotites, des avortements, des accouchements prématurés et une augmentation de la morbidité et de la mortalité périnatale. *U. urealyticum* pénètre dans le liquide amniotique, y compris en l'absence de rupture des membranes. La colonisation – 48 % chez la mère et 19 % chez le nouveau-né – est habituellement asymptomatique.

Les nouveau-nés colonisés sont habituellement asymptomatiques. Toutefois, *M. hominis*/*U. urealyticum* peuvent être responsables d'une pneumopathie associant à la détresse respiratoire, des images radiologiques non spécifiques, une hyperleucocytose élevée, supérieure à $30\,000/\text{mm}^3$ évocatrice [42] ; elle se révèle dès la naissance ou après un intervalle de quelques jours. Des atteintes systémiques – septicémies ou localisées – infections oculaires et cutanées, sont rares. Une méningite est à différencier d'une colonisation simple du LCR retrouvée dans 1 à 9 % des LCR. Ces infections méningées sont surtout le fait d'*U. parvum* et peuvent se compliquer d'hydrocéphalie, voire d'abcès cérébral [43].

Leur rôle favorisant dans la survenue de la maladie pulmonaire chronique chez les prématurés colonisés reste discuté [44]. Les prématurés colonisés traités par josamycine ont un pronostic neurologique similaire à ceux non traités. La colonisation favoriserait la survenue de rétinopathie sévère chez le prématuré [45].

En l'absence de méningite, le traitement de référence reste un macrolide per os (préférentiellement, en France, la josamycine), plus efficace in vitro que l'érythromycine. Son indication est formelle en cas d'atteinte symptomatique pulmonaire ; l'azithromycine pourrait être une alternative mais son efficacité clinique et sa tolérance restent à évaluer chez le nouveau-né. En cas de méningite, l'association chloramphénicol et ciprofloxacine est utilisable [43], les macrolides ne pénétrant pas dans le LCR. L'intérêt d'un traitement préventif des prématurés colonisés par *M. hominis*/*U. urealyticum* pour réduire le risque de bronchodysplasie et de séquelles neurologiques reste controversé.

10.13 Syphilis congénitale (*Treponema pallidum*)

La recrudescence des MST, la vérification sérologique unique en début de grossesse et une mauvaise observance médicamenteuse expliquent la persistance de l'infection syphilitique néonatale [46,47]. Dans le monde, la syphilis maternelle est responsable de 460 000 avortements ou mort nés par an et d'autant de prématurés ou de nouveau-nés de faible poids de naissance (OMS). Le risque d'infection fœtale est d'autant plus élevé que l'infection maternelle est récente et survient en fin de grossesse. La contamination



Figure 10.4 Syphilis congénitale. Radiographie des membres inférieurs révélant des lésions diaphysaires et métaphysaires.

peut être la conséquence d'une atteinte transplacentaire hématogène ou par le liquide amniotique, ou par les sécrétions cervico-vaginales infectées.

La syphilis non traitée au début de la grossesse entraîne dans 40 % des cas un avortement et dans 40 % des cas une syphilis congénitale ; 20 % des nouveau-nés sont indemnes. La syphilis congénitale peut être symptomatique dès la naissance sous la forme de rhinite érosive, de pemphigus bulleux palmo-plantaire, d'éruption cutanée (siège). Peuvent s'y associer des adénopathies, une hépatomégalie, un ictère pathologique, une pneumopathie, un syndrome néphrotique, des atteintes osseuses (périostite, ostéochondrite) (Figure 10.4). L'apparition de ces signes peut être décalée, au-delà de deux ans, réalisant une forme « tardive » de la syphilis congénitale dont 60 % sont symptomatiques : atteintes méningées, ostéo-articulaires, cutanées, auditives [47].

T. pallidum est rarement mis en évidence au niveau du placenta, d'une lésion cutanée ou de sécrétions nasales. La sensibilité de l'IF varie de 73 à 100 %. Dans le sérum du nouveau-né, les tests qui mettent en évidence des anticorps non spécifiques – tests de floculation sur lame (VDRL, *Veneral Disease Research Laboratory*) – sont les plus utilisés, mais leur positivité peut traduire le passage transplacentaire d'anticorps maternels transmis de type IgG et n'implique donc pas obligatoirement une infection [48]. Des tests mettent en évidence des antigènes spécifiques des tréponèmes (syphilis, pian, pinta) dont l'IF et le TPHA ; l'hémagglutination passive est facile à réaliser et peu coûteuse. Il existe des faux positifs (IgM dirigées contre les IgG transmises) et des faux négatifs (12 à 30 %). Le FTA-ABS (IgM) permet de reconnaître les anticorps de nature IgM et donc d'affirmer l'infection néonatale. Un VDRL positif dans le LCR aurait des implications thérapeutiques et pronostiques plus importantes que les signes osseux radiologiques [49] ; ces données sont discutées, car il est positif chez 60 % des enfants asymptomatiques.

En pratique, chez un nouveau-né suspect :

- un VDRL sanguin négatif infirme le diagnostic de syphilis néonatale, mais ne peut éliminer une forme à son début : surveillance clinique et sérologique en fonction du contexte clinique et sérologique ;
- un VDRL positif est en faveur du diagnostic ;
- une identification d'IgM spécifiques (FTA-ABS) affirme le diagnostic. En leur absence, la réduction des taux de VDRL permet de conclure à l'identification d'anticorps passivement transmis par la mère ; leur augmentation affirme au contraire le diagnostic de syphilis néonatale.

Le traitement curatif des nouveau-nés asymptomatiques ayant un LCR normal est la benzathine pénicilline (pénicilline G) en une injection unique de 50 000 U/kg. Chez le nouveau-né symptomatique, la pénicilline G, à la posologie de 100 000 U/kg par jour pendant 10 à 14 jours, est la mieux tolérée. Un schéma avec des posologies progressives est utilisable : 50 000 U/kg toutes les 12 heures de j0 à j7 puis toutes les huit heures de j8 à j10-j14. Une augmentation progressive des doses – pour éviter la réaction d'Herxheimer qui reste exceptionnelle – a été proposée : 10, 100, 30 000 puis 100 000 U/j, associée ou non à la prednisone. Le traitement est renouvelé aux mêmes doses si le taux des anticorps reste élevé ou s'il réascensionne au cours de la surveillance. Dans tous les cas, la surveillance sérologique (VDRL) est réalisée à trois, six, neuf et 12 mois dans le sérum, et à six mois dans le LCR en cas de positivité initiale.

Un dépistage sérologique renouvelé au troisième trimestre de la grossesse est souhaitable chez les femmes à risque (contexte social, drogue et/ou autre MST). La vérification de la sérologie VIH est systématique devant la découverte d'une syphilis. Chez la mère, le traitement des syphilis récentes (primaires ou secondaires) suit les recommandations de l'OMS et du CDC d'Atlanta : une injection intramusculaire unique de 2,4 millions d'unités de benzathine benzylpénicilline, ou 600 000 unités par jour de pénicilline G, IM, aqueuse pendant 10 à 14 jours. Ce traitement, effectué avant la 18^e–20^e semaine de grossesse, permet en règle générale, d'éviter l'atteinte fœtale. Après cette date, il ne parvient pas toujours à prévenir les stigmates de syphilis congénitale tardive (kératite). L'érythromycine, proposée en cas d'allergie à la pénicilline, n'est pas indiquée car son passage transplacentaire est irrégulier. Un programme d'éradication de la syphilis maternelle et néonatale est en cours par l'OMS [50].

10.14 Tuberculose congénitale [51–53]

La contamination par le bacille tuberculeux (BK) humain (*Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis*) durant la vie intra-utérine se fait soit par voie hématogène, soit par voie amniotique. Elle s'oppose à la contamination postnatale par voie aérienne, le plus souvent d'origine maternelle. Après un intervalle libre de quelques jours à deux semaines, apparaissent des signes généraux (décalage thermique, mauvaise prise des biberons) et respiratoires (polypnée, toux) résistants aux antibiotiques non spécifiques, une hépatomégalie, des adénopathies et/ou des signes neurologiques. La radiographie pulmonaire révèle un aspect de miliaire ou de bronchopneumonie [52].

Le diagnostic est évoqué sur la notion de tuberculose maternelle ce qui -quand elle est connue pendant la grossesse- implique la recherche du BK dans le liquide amniotique et au niveau du placenta à la naissance. Quand elle est méconnue, la démarche diagnostique initiale est la réalisation d'une radiographie pulmonaire maternelle ; elle est éventuellement confirmée par la culture d'une biopsie de l'endomètre. Les réactions cutanées à la tuberculine sont en le plus souvent négatives ; l'intérêt diagnostique du dosage de l'interféron- γ n'est pas encore établi chez le nouveau-né [54]. Le BK est recherché dans le liquide gastrique, les sécrétions trachéales, le LCR et les urines, par culture et par PCR dont la sensibilité est de 90 %. L'atteinte méningée se traduit par une réaction cellulaire lymphocytaire dans le LCR associée à une hyperalbuminorachie et une hypoglycorachie importante ; sa recherche est systématique.

Le traitement initial, avant les résultats bactériologiques, est une bithérapie associant l'isoniazide (INH) à la dose de 10 mg/kg/24 h en deux prises orales quotidiennes et la rifampicine jusqu'au résultat du bilan radiologique des parents et des cultures. Le traitement curatif [52,53] utilise trois antituberculeux : INH (10 à 20 mg/kg/24 h) + rifampicine (15 à 20 mg/kg/24 h) + éthambutol (25 mg/kg/24 h) ; mais la connaissance de la sensibilité du BK isolé chez la mère peut conduire à un autre choix. L'association INH-rifampicine impose de surveiller les transaminases sériques. La toxicité oculaire de l'éthambutol implique de l'arrêter au bout de deux mois de traitement. La bithérapie (INH + rifampicine) est maintenue six mois et l'INH poursuivi seul pendant au moins 12 mois.

Les mesures préventives reposent sur le dépistage de la tuberculose maternelle (réaction cutanée à la tuberculine au début de la grossesse) dans les groupes à risque et sur son traitement. Le nouveau-né est alors isolé et séparé – mère/entourage familial – tant que le traitement du cas index n'a pas entraîné la stérilisation des prélèvements (recherche des BK dans les crachats et/ou le liquide gastrique) du contaminateur. Si le diagnostic de tuberculose congénitale est éliminé, le traitement peut être soit maintenu pendant une durée de deux à trois mois, soit interrompu, avant vaccination par le BCG.

10.15 Tétanos

Exceptionnel dans les pays de haut niveau socio-économique, le tétanos néonatal reste fréquent dans les pays en voie de développement (0,5 pour 1000 naissances en Chine et 2 à 4 pour 1000 naissances en Inde) et grave (mortalité 3,1 pour 1000 naissances au Mexique) ; dans ces pays, sa responsabilité dans les décès néonataux peut être proche de 10 % [55]. Des cas sporadiques ont été rapportés dans les pays industriels. Il est causé par le bacille de Nicolaïer ou *Clostridium tetani*, anaérobie strict dont les spores se trouvent dans la terre, la poussière de maison, les fèces des animaux et des hommes. La porte d'entrée est le plus fréquemment ombilicale (contamination immédiate due à la section du cordon ombilical par un instrument souillé ou lors de soins rituels de l'ombilic). La forme végétative du bacille agit à distance en produisant des exotoxines : tétanolsine et tétanospasme. Cette dernière a une action synaptique inhibitrice susceptible de conduire à des contractions musculaires incontrôlées. L'incubation moyenne de la maladie est de cinq à sept jours. Une hyperexcitabilité, des difficultés

de succion ou d'alimentation, un rejet de la tête en arrière (opisthotonos) sont les signes d'alarme. En 24 à 48 heures se constitue le tableau de tétanos généralisé avec trismus et contractures permanentes des membres compliquées de spasmes toniques et risque de paralysie des muscles respiratoires. Des convulsions, une déshydratation ou une dénutrition liée aux difficultés d'alimentation peuvent survenir. Le pronostic reste d'autant plus sévère que l'incubation est plus courte.

Le traitement curatif a un double but :

- éviter la prolifération du bacille et l'action de sa toxine : antibiothérapie par la pénicilline G à la dose de 50 000 à 100 000 U/kg par jour en injection intraveineuse lente pendant 10 à 15 jours, associée à une injection unique de gammaglobulines antitétaniques (Gammatétanos®), 500 à 1000 U par voie intramusculaire, à compléter par la vaccination ;
- réduire les contractures et les spasmes : la ventilation permet dans les formes graves le recours à la curarisation, dont la durée peut être de l'ordre de trois à quatre semaines.

La sédation peut être parallèlement assurée par la perfusion continue de diazépam (Valium®) à doses élevées, seule mesure efficace dans les pays en voie de développement dépourvus de réanimation. Dans tous les cas, les besoins hydriques et caloriques sont couverts par une nutrition parentérale puis entérale à débit constant. Les séquelles neurologiques sont fréquentes.

La prévention repose sur la vaccination antitétanique de la femme enceinte au moyen d'une injection de rappel, en cas de grossesse, et la stérilité des soins postnatals, en particulier sur le cordon et l'ombilic. Dans plusieurs pays africains, un large programme de prévention et d'information mis en place par l'OMS a permis d'éradiquer le tétanos néonatal et maternel [56]. Des cas sporadiques sont observés dans les pays industriels, conséquences d'une mauvaise vérification des vaccinations pendant la grossesse. L'injection prophylactique, intramusculaire ou sous-cutanée, de 250 UI de gammaglobulines spécifiques (Gammatétanos®) est faite dans les situations à haut risque néonatal (plaie, contact avec la terre).

10.16 *Helicobacter* et *Campylobacter*

Helicobacter pylori [57] et *Campylobacter fetus* [58] peuvent être responsables d'infection digestive, sous forme de gastrite ou de diarrhée sanglante. Dans le dernier trimestre de la grossesse, ils entraînent une fièvre prolongée, une pneumopathie et/ou une infection digestive. La contamination est en règle générale per-natale, le germe étant retrouvé dans les selles et les voies génitales de la mère. *C. fetus* est responsable d'infections périnatales sévères, en particulier d'avortements, d'accouchements prématurés et de méningites.

La transmission au nouveau-né d'*H. pylori* par des mères colonisées est exceptionnelle, inférieure à 2 %. Il est rarement retrouvé lors de biopsies de gastrite néonatale [59]. Le diagnostic repose sur la mise en évidence dans les selles, le sang et/ou le LCR de l'*Helicobacter* par la culture spécifique ou par PCR ; une recherche rapide par technique Elisa dans les selles est possible mais sa sensibilité n'a pas été évaluée chez le nouveau-né.

Les gastrites à *H. pylori* sont traitées par l'association amoxicilline 100 mg/kg par jour et métronidazole, 15 mg/kg par jour, pendant huit jours, et à un inhibiteur de la pompe à protons type oméprazole, 1 à 2 mg/kg par jour. Les diarrhées à *Campylobacter* sont traitées par un macrolide, type josamycine ou érythromicine, pendant 7 à 10 jours ; les infections systémiques sont traitées par ampicilline ou céfotaxime associée à la gentamicine.

10.17 Coqueluche

En période néonatale, elle est secondaire à une contamination massive, le plus souvent d'origine parentale et le développement de l'infection est facilité par l'absence d'anticorps maternels [60]. La contamination postnatale du nouveau-né en néonatalogie est possible [61]. Rare en France, 50 cas par an, elle associe des quintes et/ou une toux quinteuse et une cyanose dans plus de 85 % des cas ; une dyspnée inspiratoire, un chant du coq, des vomissements et des apnées dans plus de 40 % des cas. L'âge lors de l'hospitalisation est de 19 jours en moyenne. La radiographie pulmonaire n'est pas spécifique ; une hyperlymphocytose supérieure à 10 000/mm³ est très évocatrice et est retrouvée dans 65 à 80 % des cas. Le diagnostic est confirmé par l'isolement de *Bordetella pertussis* dans les aspirations pharyngées, par culture mais surtout par PCR ; la sérologie n'a pas d'intérêt diagnostique. L'évolution est le plus souvent favorable mais prolongée. Deux formes graves sont possibles, la pneumocoqueluche alvéolaire responsable d'une hypoxémie grave malgré la ventilation artificielle et les formes hyperleucocytaires avec GB supérieurs à 100 000/mm³ responsables d'accidents vasculaires en particulier cérébraux. Le traitement par macrolide ne réduit pas la durée de la maladie mais réduit la durée de la contagiosité. Les coqueluches nosocomiales en néonatalogie sont le plus souvent secondaires à une contamination d'origine maternelle. La stratégie du *cocooning* est basée sur la (re)vaccination familiale avant la grossesse ; toutefois, cette vaccination peut également être faite avec le vaccin pendant la grossesse et cette stratégie est protectrice vis-à-vis du nouveau-né et du nourrisson [62].

Conclusion

La majorité des infections néonatales primitives, précoces et tardives, sont dues au SGB et à *E. coli*. Les infections à germes inhabituels ont un profil diagnostique et thérapeutique souvent spécifique qui fait reconsidérer le choix de première intention de l'antibiothérapie, voire la durée du traitement.

Points forts

- Toutes les bactéries peuvent être responsables d'infections materno-fœtales (IMF), ou tardives, primitives (ITP) ou nosocomiales.
- Dans les pays industriels, les streptocoques B (SGB) et *E. coli* sont les pathogènes responsables d'IMF ; les entérobactéries ont une responsabilité croissante chez le prématuré.
- Les ITP bactériennes sont moins fréquentes que les infections virales ; les entérobactéries sont les principaux germes en cause.

- Les staphylocoques coagulase négative sont responsables de près de 85 % des infections nosocomiales associées aux cathéters veineux centraux ; ils peuvent aussi être en cause dans les IMF, en particulier chez les prématurés.
- L'épidémiologie microbienne des infections primitives est différente selon les régions du monde et elle varie dans le temps.
- Les conduites diagnostiques et thérapeutiques vis-à-vis des infections habituelles sont bien codifiées et font appel à des antibiotiques, en règle générale efficaces et accessibles.
- Les infections à des germes inhabituels – anaérobies, mycoplasmes génitaux, syphilis, tuberculose – posent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques difficiles.

Références

- [1] Stoll BJ, Hansen NH, Sánchez PJ, et al. Early-onset neonatal sepsis: The burden of Group B Streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics* 2011;127:817–26.
- [2] Six A, Joubrel C, Tazi A, Poyart C. Infections materno-fœtales à *Streptococcus agalactiae*. *Presse Med* 2014;43(6 Pt 1):706–14.
- [3] Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(RR10):1–36.
- [4] Berardi A, Tzialla C, Riva M, et al. Group B *Streptococcus*: early- and late-onset infections. *J Chemother* 2007;19(Suppl. 2):24–7.
- [5] Jourdan-Da Silva N, Antona D, Six C, et al. Infections néonatales à streptocoque B en France : données d'incidence de 1997 à 2006 et pratiques de prévention en maternité. *Bull Epidemiol Hebdomadaire* 2008;14–15:110–3.
- [6] Tazi A, Disson O, Bellais S, et al. The surface protein HvgA mediates group B *Streptococcus* hypervirulence and meningeal tropism in neonates. *J Exp Med* 2010;207:2313–22.
- [7] Filleron A, Lombard F, Jacquot A, et al. Group B streptococci in milk and late neonatal infections: an analysis of cases in the literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F41–7.
- [8] Park JS, Cho DH, Yang JH, et al. Usefulness of a rapid real-time PCR assay in prenatal screening for group B streptococcus colonization. *Ann Lab Med* 2013;33:39–44.
- [9] Sgro M, Shah PS, Campbell D, et al. Early-onset neonatal sepsis: rate and organism pattern between 2003 and 2008. *J Perinatol* 2011;31:794–8.
- [10] Furtado I, Xavier PC, Tavares LV, et al. *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* in blood of newborns with suspected nosocomial infection. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2014;56:77–80.
- [11] Casanova-Román M, Rios J, Sánchez-Porto A, Casanova-Bellido M. Early-onset neonatal sepsis due to group A *Streptococcus*. *Minerva Pediatr* 2002;54:161–3.
- [12] Faninas Salto, De la Huerza Lopez A, Menengez Hernando C, Lopes ES. Late neonatal sepsis caused by *Streptococcus pyogenes*. *Arch Argent Pediatr* 2011;109:e85–7.
- [13] Jones B, Peake K, Morris AJ. *Escherichia coli*: a growing problem in early-onset neonatal sepsis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:558–61.
- [14] Tamelienė R, Barčaitė E, Stonien D, et al. *Escherichia coli* colonization in neonates: prevalence, perinatal transmission, antimicrobial susceptibility, and risk factors. *Medicina (Kaunas)* 2012;48:71–6.
- [15] Birgy A, Mariani-Kurkdjian P, Bidet P, et al. Characterization of extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* strains involved in maternal-fetal colonization: prevalence of *E. coli* ST-131. *J Clin Microbiol* 2013;51:1727–32.
- [16] Carl MA, Ndao IM, Springman AC, et al. Sepsis from the gut: the enteric habitat of bacteria that cause late-onset neonatal bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2014;58:1211–8.

- [17] Hsu JF, Chu SM, Lien R, et al. Case-control analysis of endemic *Acinetobacter baumannii* bacteremia in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2014;42:23–7.
- [18] Maltezou HC, Papacharalambous E, Tryfinopoulou K, et al. Outbreak of pan-susceptible *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 2013;45: 872–7.
- [19] Phan H, Lehman D. Cerebral abscess complicating *Proteus mirabilis* meningitis in a newborn infant. *J Child Neurol* 2012;27:405–7.
- [20] Plakkal N, Soraisham AS, Amin H. *Citrobacter freundii* brain abscess in a preterm infant: a case report and literature review. *Pediatr Neonatol* 2013;54:137–40.
- [21] Goulet V, Leclerc A, King LA, et al. Surveillance de la listériose humaine en France, 1999-2011. *Bull Epidemiol Hebd* 2012;(hors série):38–40.
- [22] Charlier-Wørther C, Lecuit M. Listériose et grossesse. *Presse Med* 2014;43(6 Pt 1): 676–82.
- [23] Mitra S, Panigrahi D, Narang A. Anaerobes in neonatal septicemia: a cause for concern. *J Trop Pediatr* 1997;43:153–5.
- [24] Noel GJ, Laufer DA, Edelson PJ. Anaerobic bacteremia in a neonatal intensive care unit: an eighteen-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:858–62.
- [25] Shane AL, Hansen NI, Stoll BJ, et al. Methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia and meningitis in preterm infants. *Pediatrics* 2012;129:e914–22.
- [26] Vergnano S, Menson E, Smith Z, et al. Characteristics of invasive *Staphylococcus aureus* in United Kingdom neonatal units. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:850–4.
- [27] de Suremain N, Marteau E, Leruste A, et al. Parotidite aiguë néonatale suppurative : revue de la littérature à propos d'une observation. *Arch Pediatr* 2014;21:223–5.
- [28] Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N, et al. Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7-year period: coagulase-negative *Staphylococcus* as the predominant pathogen. *Pediatr Int* 2014;56:60–6.
- [29] Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, Lavoie PM. Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:586076.
- [30] Martins Simões P, Rasigade JP, Lemriss H, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus capitis* with reduced vancomycin susceptibility causes late-onset sepsis in intensive care neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6354–7.
- [31] Govind B, Veeraraghavan B, Anandan S, Thomas N. *Haemophilus parainfluenzae*: report of an unusual cause of neonatal sepsis and a literature review. *J Infect Dev Ctries* 2012;19(6):748–50.
- [32] Herschckowitz S, Elisha MB, Fleisher-Sheffer V, et al. A cluster of early neonatal sepsis and pneumonia caused by non-typable *Haemophilus influenzae*. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1061–2.
- [33] Ault KA. Vaginal flora as the source for neonatal early-onset *Haemophilus influenzae* sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:243.
- [34] Kiray Bas E, Bülbül A, Cömert S, et al. Neonatal infection with *Neisseria meningitidis*: analysis of a 97-year period plus case study. *J Clin Microbiol* 2014;52:3478–82.
- [35] Lo WT, Yuh YS, Wang CC, Chu ML. Early-onset neonatal infection with *Neisseria meningitidis* serogroup C: case report and literature review. *Eur J Pediatr* 2003;162:785–7.
- [36] Hermoso Torregrosa C, Carrasco Zalvide M, Ferrer Castillo MT. *Streptococcus pneumoniae*: an unusual pathogen in neonatal sepsis of vertical transmission. *Arch Bronconeumol* 2012;48:425–6.
- [37] Fothy JF, Vetter S, Iñigo A, et al. Early-onset *Streptococcus pneumoniae* neonatal sepsis and meningitis in the 13-valent vaccine era. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1299–330.

- [38] Jain S. Perinatally acquired *Chlamydia trachomatis* associated morbidity in young infants. J Matern Fetal Med 1999;8:130–3.
- [39] Darville T. *Chlamydia trachomatis* infections in neonates and young children. Semin Pediatr Infect Dis 2005;16:235–44.
- [40] Aujard Y, Maury L, Doit C, et al. Infections néonatales à *Ureaplasma urealyticum* et *Mycoplasma hominis* : données personnelles et revue de la littérature. Arch Pediatr 2005;12(Suppl. 1):S12–8.
- [41] Viscardi RM. *Ureaplasma* species: role in neonatal morbidities and outcomes. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014;99:F87–92.
- [42] Panero A, Pacifico L, Rossi N, et al. *Ureaplasma urealyticum* as a cause of pneumonia in preterm infants: analysis of the white cell response. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995;73:F37–40.
- [43] Biran V, Dumitrescu AM, Doit C, et al. *Ureaplasma parvum* meningitis in a full-term newborn. Pediatr Infect Dis J 2010;29:1154.
- [44] Kallapur SG, Kramer BW, Jobe AH. *Ureaplasma* and BPD. Semin Perinatol 2013;37:94–101.
- [45] Ozdemir R, Sarı FN, Tunay ZO, et al. The association between respiratory tract *Ureaplasma urealyticum* colonization and severe retinopathy of prematurity in preterm infants ≤ 1250 g. Eye 2012;26:992–6.
- [46] Walker GJ, Walker DG. Congenital syphilis: a continuing but neglected problem. Semin Fetal Neonatal Med 2007;12:198–206.
- [47] Doroshenko A, Sherrard J, Pollard AJ. Syphilis in pregnancy and the neonatal period. Int J STD AIDS 2006;17:221–7.
- [48] Herremans T, Kortbeek L, Notermans DW. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:495–501.
- [49] Talati AJ, Koneru P. Neonates at risk for congenital syphilis: radiographic and cerebrospinal fluid evaluations. South Med J 2011;104:827–30.
- [50] Hossain M, Broutet N, Hawkes S. The elimination of congenital syphilis: a comparison of the proposed World Health Organization action plan for the elimination of congenital syphilis with existing national maternal and congenital syphilis policies. Sex Transm Dis 2007;34(Suppl.):S22–30.
- [51] Starke JR. Tuberculosis. An old disease but a new threat to the mother, fetus, and neonate. Clin Perinatol 1997;24:107–27.
- [52] Skevaki CL, Kafetzis DA. Tuberculosis in neonates and infants: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management issues. Paediatr Drugs 2005;7:219–34.
- [53] Whittaker E, Kampmann B. Perinatal tuberculosis : new challenges in the diagnosis and treatment of tuberculosis in infants and the newborn. Early Hum Dev 2008;84:795–9.
- [54] Chiappini E, Bonsignori F, Accetta G, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a literature review. Int J Immunopathol Pharmacol 2012;25:335–43.
- [55] Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR. Maternal and neonatal tetanus. Lancet 2014;385:362–70.
- [56] Anonyme. Validation of maternal and neonatal tetanus elimination in Cameroon, 2012. Wkly Epidemiol Rec 2013;15(88):489–99.
- [57] Stray-Pedersen A, Gaustad P, Stray-Pedersen B, Rognum TO. Detection rate of *Helicobacter pylori* stool antigen in newborn infants and small children. J Perinat Med 2007;35:155–8.

- [58] Morooka T, Umeda A, Fujita M, et al. Epidemiologic application of pulsed-field gel electrophoresis to an outbreak of *Campylobacter fetus* meningitis in a neonatal intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 1996;28:269–70.
- [59] Raymond J, Bargaoui K, Kalach N, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* in a six-day-old newborn. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:727–8.
- [60] Rocha G, Flôr-de-Lima F, Soares P, et al. Severe pertussis in newborns and young vulnerable infants. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1152–4.
- [61] Maltezou HC, Ftika L, Theodoridou M. Nosocomial pertussis in neonatal units. *J Hosp Infect* 2013;85:243–8.
- [62] Swamy GK, Wheeler SM. Neonatal pertussis, cocooning and maternal immunization. *Expert Rev Vaccines* 2014;13:1107–14.

Pour en savoir plus

Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. Infectious diseases of the fetus and the newborn infant 7th ed. WB Saunders; 2011.

Aujard Y. Infections néonatales bactériennes, mycosiques et parasitaires. EMC-Pédiatrie 2011;4-002R90.

Fungal infections

Yannick Aujard^a, Valérie Biran^b

^aPôle de périnatalogie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^bService de néonatalogie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France
mail : yannick.aujard@rdb.aphp.fr, valerie.biran@rdb.aphp.fr

Résumé

Les infections à *Candida* sont les plus fréquentes des infections fongiques en période néonatale. Comme les infections bactériennes, elles sont séparées en infections materno-fœtales (IMF) précoces et en infections tardives, primitives ou nosocomiales. L'incidence des IMF à *Candida* est, en France, inférieure à 1 %. Leur diagnostic n'est qu'inconstamment orienté par des lésions cutanées qui peuvent rester localisées ou s'accompagner d'une atteinte systémique. Les infections nosocomiales systémiques à *Candida* sont également rares, 1 % des septicémies nosocomiales associées à un cathéter veineux central (CVC). Conséquence d'une translocation à point de départ digestif qui colonise le CVC, leur origine peut être transcutanée chez le très grand prématuré. Au plan microbiologique, *Candida albicans* reste prédominant dans les IMF fongiques alors que, dans les infections nosocomiales, *Candida parapsilosis* est plus fréquent (60 %). L'amphotéricine B ou son dérivé lipidique reste la molécule de référence pour le traitement des candidoses systémiques. Toutefois, le fluconazole et les échinocandines (micafungine, caspofungine) plus récents, moins toxiques et d'utilisation plus simple, sont préférentiellement utilisés. Chez le grand prématuré, l'utilisation prophylactique du fluconazole pour réduire le risque d'infections nosocomiales invasives a été proposée mais est peu utilisée en France. La nystatine par voie orale est efficace et réduit le risque d'effet systémique et d'induction de résistance.

Mots clés : Nouveau-né ; Infections ; Champignons ; *Candida* ; Antifongiques

Abstract

Candida infections are the most common fungal infections in newborn. They are classified as early-onset sepsis (EOS) and late-onset sepsis, primitive and nosocomial. *Candida* infections are responsible of less than 1% of EOS. Their diagnosis is facilitated by cutaneous lesions which can be associated, or not, with systemic infection. *Candida* nosocomial infections are also rare in France, 1% of nosocomial septicemias associated with a central venous catheter (CVC); their incidence, in France, is lower than in USA. Systemic candidiasis is a consequence of a digestive translocation inducing CVC colonization. Transcutaneous infection can occur also in extremely low birth weight infants. *Candida albicans* is the predominant species in EOS, contrary to nosocomial fungal septicemia where *Candida parapsilosis* is predominant (60%). Amphotericin B and its lipidic derivative are the reference drugs. However, new azoles derivatives, such as fluconazole

and echinocandins (micafungin and caspofugin), are more useful because of their lower toxicity and simplicity of administration. The prophylactic use of fluconazole in premature infants was proposed in USA but not commonly used in France because of the low incidence of systemic candidiasis. Oral nystatin is effective and has no systemic effect.

Keywords: Newborn; Infections; *Candida*; Fungi; Antifungal drugs

11.1 Introduction

Les infections néonatales à *Candida* sont, comme les infections bactériennes, classées en infections précoces ou infections materno-fœtales (IMF), survenant dans les quatre premiers jours de vie, et en infections tardives, primitives ou nosocomiales [1]. Les IMF à *Candida* sont la conséquence d'une colonisation prénatale du liquide amniotique à partir de *Candida* de la flore vaginale. Les lésions cutanées variables, en particulier sous la forme d'un rash érythémateux diffus, orientent le diagnostic [2,3] (Figure 11.1). Cette atteinte cutanée soit reste isolée, ne justifiant alors pas de traitement parentéral, soit s'associe à une atteinte systémique [4]. En revanche, les signes révélant les infections nosocomiales à *Candida* sont peu spécifiques ce qui, associé au caractère retardé de la confirmation microbiologique, est responsable d'un retard au diagnostic et donc au traitement, aggravant le pronostic. Ces infections sont le plus souvent associées à un cathéter veineux central (CVC) [5–7] et secondaires à une colonisation digestive ; elles



Figure 11.1 Infection materno-fœtale à *Candida* chez un nouveau-né à terme révélée par un érythème cutané diffus.

sont facilitées par une antibiothérapie à large spectre [8]. Chez le prématurissime, elles peuvent être secondaires à une translocation à point de départ cutané.

Les *Candida* sont quasi exclusivement en cause dans les infections fongiques néonatales. *Candida albicans* est plus fréquent dans les IMF et *Candida parapsilosis* dans les infections nosocomiales ; *Candida tropicalis* est plus rare [9]. Les infections à *Aspergillus* et à *Malassezia furfur* sont exceptionnelles chez le nouveau-né. Le fluconazole est devenu, avec les échinocandines (micafungine et caspofongine), le traitement antifongique le plus utilisé même si l'amphotéricine B reste le traitement de référence [10]. Ils sont plus maniables et moins toxiques, sous réserve d'une adaptation des posologies chez le prématuré. Le fluconazole est efficace sur la majorité des *Candida* mais quelques souches – *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *C. tropicalis* ainsi que les *Aspergillus* – lui sont résistantes mais sensibles aux échinocandines.

11.2 Infections materno-fœtales à *Candida*

La fréquence des colonisations vaginales à *Candida* contraste avec la faible incidence des IMF à ce germe qui est inférieure à 1 % des infections précoces [2,3]. Ces infections semblent plus fréquentes au cours des grossesses sur stérilet et après cerclage cervical. Leur pathogénie est identique à celle des infections bactériennes, en particulier à streptocoques B (SGB) (Chapitre 1). Le liquide amniotique est colonisé à partir de l'écosystème vaginal, le *Candida* traversant les membranes y compris en l'absence de rupture de la poche des eaux. L'infection congénitale systémique conserve un pronostic sévère, pouvant aboutir au décès [2,11]. En postnatal immédiat, la colonisation cutanée (Figure 11.1) et digestive soit reste isolée, soit se complique d'infection, en particulier pulmonaire (Figure 11.2), voire systémique ;

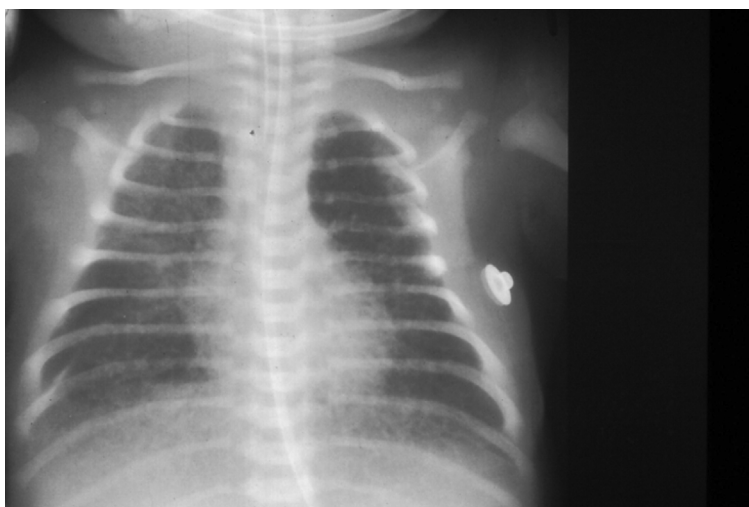


Figure 11.2 Radiographie pulmonaire : pneumopathie candidosique.

une localisation méningée est possible. Les lésions cutanées sont caractéristiques, donnant à l'enfant un aspect « rouge brique » associées à des lésions maculeuses ou papuleuses, plus rarement bulleuses. Ces lésions, lorsqu'elles sont associées à une détresse respiratoire précoce, permettent d'évoquer rapidement le diagnostic étiologique et impliquent d'associer à une éventuelle antibiothérapie un traitement antifongique systémique [2,12]. Chez le prématuré de poids inférieur à 1000 g, les lésions cutanées sont étendues, désquamantes avec un aspect d'une dermatite érosive [13]. Le syndrome inflammatoire est d'intensité variable. Au plan hématologique, une leucocytose élevée de plus de 30 000/mm³ est très évocatrice d'infection à *Candida* [1,12,13]. Cette réaction leucémoïde n'est pas spécifique car elle peut s'observer aussi avec *Ureaplasma urealyticum*. Elle peut être associée à une hyperglycémie et une glycosurie [12]. Le bilan d'extension recherche une localisation méningée, une localisation pulmonaire et urinaire (candidurie et aspect de *fungus balls* à l'échographie), une atteinte cardiaque et une atteinte rétinienne au fond d'œil. Le diagnostic est orienté par l'isolement du *Candida* dans le prélèvement vaginal. Des nodules jaunâtres sur les membranes et le cordon (Figure 11.3) sont très évocateurs ; leur origine fongique est confirmée par l'histologie. Si les infections cutanées isolées ne justifient que d'un traitement local, des signes cliniques d'atteinte systémique, en particulier respiratoire, justifient un traitement antifongique systémique, en particulier chez le prématuré [12,13].



Figure 11.3 Infection congénitale à *Candida*. Nodules candidosiques sur le cordon et les membranes.

Source : cliché Dr A.L. Delezoide.

11.3 Infections nosocomiales

11.3.1 Infections systémiques

Aux États-Unis, l'incidence des infections nosocomiales à *Candida*, dans les unités de néonatalogie, a augmenté au début des années 1990 passant de moins de 5 pour 1000 admissions à plus de 10 pour 1000. Cette incidence est actuellement en régression, entre 1997 et 2010, baissant de 3,6 à 1,14 épisodes pour 1000 patients, tous termes confondus ; elle a également baissé dans la population la plus à risque, les prématurés de moins de 1000 g, passant de 24,2 à 11,6 épisodes pour 1000 patients [14]. Au cours de cette période, la prophylaxie antifongique était quasi systématique chez les prématurés de moins de 1000 g et l'utilisation de l'antibiothérapie à large spectre a baissé de 276 à 48,5 pour 1000 patients alors que les traitements antifongiques ont, eux, augmentés de 4 à 11,5 pour 1000 patients.

De 1993 à 1995, la densité d'incidence des septicémies fongiques associées à un CVC était de 0,63 pour 1000 jours-cathéter [14]. Elle reste très faible en France puisque les *Candida* ne sont retrouvés que dans 1 % des infections associées à un CVC [15]. Les facteurs de risque sont un âge gestationnel inférieur à 32 semaines, un score d'Apgar inférieur à 5 minutes, une coagulation intravasculaire disséminée, une alimentation parentérale, une utilisation de lipides intraveineux, une ventilation artificielle de plus de sept jours, l'utilisation d'anti-H2 [7]. Une colonisation digestive à *Candida* précède l'infection systémique dans 43 % des cas [7]. Un traitement prolongé par des céphalosporines de troisième génération semble un facteur de risque essentiel [8]. Les mains du personnel soignant sont colonisées dans 5 % des cas par du *C. albicans* et dans 19 % par du *C. parapsilosis* [5] et sont une source potentielle de contamination. Enfin, chez le prématuré de moins de 1250 g, la survenue d'une entérocologie accroît le risque de candidose invasive et de localisation méningée qui est alors de 50 % [6]. *C. parapsilosis* est la souche la plus fréquemment en cause dans les infections fongiques associées à un CVC chez le prématuré.

La colonisation est initialement digestive et cutanée ; sa fréquence est inversement corrélée à l'âge gestationnel. La présence de *Candida* dans les selles peut rester asymptomatique, ou s'associer à des lésions cutanéomuqueuses du siège, voire se compliquer de diffusion systémique. Celle-ci entraîne une colonisation du cathéter qui se complique puis pérennise la candidémie. L'origine de cette colonisation peut également être d'origine exogène.

11.3.2 Localisations

Le risque d'extension des infections systémiques à *Candida* est d'autant plus important que la candidémie se prolonge en l'absence d'un traitement efficace [16]. La localisation pulmonaire est responsable, comme pour les infections précoces, d'une pneumopathie avec alvéolite. L'atteinte cardiovasculaire est à rechercher systématiquement par l'échographie. La plus caractéristique est l'endocardite [17], mais elle peut atteindre les parois des vaisseaux, en particulier l'aorte et la veine cave. Elle guérit habituellement sous traitement antifongique prolongé. L'invasion du système

nerveux central est fréquent, en particulier si sont incluses les lésions dépistées à l'autopsie. Elle entraîne une méningoencéphalite pouvant se compliquer de ventriculite et d'hydrocéphalie. La méningite est soit isolée soit associée à des abcès cérébraux, micro- ou macroscopiques et sont recherchés par l'imagerie cérébrale [18,19]. Une localisation oculaire complique près de 50 % des infections systémiques, surtout sous forme de chorioretinite ; elle est diagnostiquée à l'ophtalmoscopie indirecte, de réalisation systématique. L'atteinte rénale est fréquente mais de présentation variable : candidurie sans lésion dépistable, « tumeurs » fongiques (*fungus ball*) dans les cavités excrétrices pouvant se compliquer d'insuffisance rénale aiguë obstructive, découverte par l'échographie rénale, atteinte parenchymateuse abcédée ou non. D'autres atteintes ou localisations associées sont plus rares : entérocolite ulcéro-nécrosante avec ou sans péritonite, ostéoarthrite, musculaires, cutanées – simple nodule ou épidermolyse extensive grave, abcès hépatiques et spléniques...

11.3.3 Pronostic

Il est lié à la précocité du diagnostic, au degré d'extension initiale mais également à la souche de *Candida* responsable. Ainsi, la mortalité des septicémies à *C. albicans* est de 26 % versus 4 % pour *C. parapsilosis*. Globalement, la mortalité des infections nosocomiales à *Candida* est trois fois plus élevée que celle des infections à staphylocoques coagulase négative : 28 % versus 10 % chez le prématuré de moins de 1500 g. Chez le prématuré de moins de 1000 g, les infections à *Candida* sont responsables d'une mortalité et d'une morbidité importantes. Le taux de décès est élevé (35 %). La fréquence des maladies pulmonaires chroniques est de 100 % versus 33 % ; celle des leucomalacies périventriculaires, de 26 % versus 12 %, et des rétinopathies sévères, de 29 % versus 9 %. Le pronostic neurologique à moyen terme est également plus péjoratif avec une augmentation des évolutions défavorables (60 % versus 35 %) et des retards sévères (41 % versus 12 %) [20]. L'atteinte neuro-méningée est de mauvais pronostic puisque l'évolution est défavorable dans 78 % des cas [18]. Dans les infections associées à un CVC, le pronostic dépend également du retrait du cathéter. Alors que la mortalité est nulle si le cathéter est retiré dans les trois jours qui suivent le début de sepsis, elle augmente à 19 % au-delà pour toutes les souches de *Candida* et à 39 % pour *C. albicans*. Cette augmentation est liée à la durée de la candidémie qui passe de trois jours (1–14) à six jours (1–24) en cas de retrait tardif [21].

11.4 Diagnostic des infections à *Candida*

Le diagnostic clinique des IMF à *Candida* repose sur les signes d'appel clinique, dont l'atteinte cutanée, et l'existence d'une colonisation vaginale à *Candida*. Il est orienté par l'imagerie (échographie rénale, cardiaque) lorsqu'elle révèle des lésions spécifiques. Le syndrome inflammatoire et donc l'augmentation de la CRP est d'importance variable et la sensibilité de la PCT n'est pas meilleure [22]. Le diagnostic microbiologique des IMF et des candidémies nosocomiales repose sur l'isolement du *Candida* dans un prélèvement central, sang et/ou liquide céphalorachidien (LCR)

et/ou urines. À la naissance, le *Candida* est isolé des prélèvements périphériques – surtout le liquide gastrique – et plus rarement par l'hémoculture et dans le LCR. La sensibilité des hémocultures est inférieure à 50 % et l'identification de la souche est lente ; des nouvelles techniques de culture (Maldi-Toff MS®) ou par hybridation in situ (PNA-FISH YEAST TLA®) donnent des résultats plus rapides mais sont en cours d'évaluation chez le nouveau-né [23]. Lorsqu'existe un CVC, le *Candida* peut être isolé de l'hémoculture périphérique et de celle prélevée au travers du cathéter. Récemment, une PCR multiplex a été proposée chez le nouveau-né. Sa sensibilité est meilleure que celle de l'hémoculture (24 % versus 14,8 %) et son délai de réponse, 24 heures, est plus court [24]. Le dosage du rapport des formes D et L de l'arabinitol urinaire permet de détecter rapidement une infection invasive à *Candida* avec une sensibilité meilleure que l'hémoculture [25] ; il n'est pas disponible dans tous les laboratoires et son utilisation dans les infections néonatales reste encore limitée, de même que la recherche d'antigènes fongiques (1-3- β -D-glucan) [23].

11.5 Traitements

11.5.1 Traitements curatifs

11.5.1.1 Amphotéricine B, Flucytosine

L'amphotéricine B (Fungizone®), seule ou en association avec la flucytosine (Ancotil®), reste le traitement antifongique de référence. Elle est utilisable selon deux schémas posologiques [26] :

- soit une augmentation quotidienne de 0,1 mg/kg, en débutant à 0,1 mg/kg/j jusqu'à 0,8–1 mg/kg, en perfusion de quatre à six heures jusqu'à une dose totale de 25–30 mg/kg. Ce schéma posologique permettait d'améliorer la tolérance en particulier rénale ; la néphrotoxicité pouvait être en partie prévenue par une charge en sodium [1]. Son utilisation expose, aussi, à des réactions de type allergique et des anomalies métaboliques (hypokaliémie) ;
- soit plutôt une posologie de 0,8–1 mg/kg d'emblée qui permet d'atteindre plus rapidement des concentrations efficaces, en particulier dans le SNC [27].

Son dérivé lipidique, l'Ambisome®, a une meilleure tolérance, en particulier rénale, permettant des traitements plus prolongés et une meilleure efficacité [28]. Sa posologie habituelle est de 3–5 mg/kg par jour. Il est contre-indiqué en cas d'atteinte rénale [27, 28].

L'adjonction de flucytosine a un effet synergique sur le *C. albicans* à la posologie de 100–150 mg/kg par jour en quatre perfusions ; elle semble particulièrement intéressante en cas d'atteinte méningée [18,19,26]. Sa posologie doit être réduite en cas d'insuffisance rénale.

11.5.1.2 Dérivés azolés

L'introduction des dérivés azolés et des échinocandines a considérablement modifié le traitement des infections à *Candida* du nouveau-né.

Le kétoconazole (Nizoral®) et le miconazole (Daktarin®) sont des présentations orales qui ont été peu ou non évalués en période néonatale ; ils sont utilisables pour la prophylaxie en cas de colonisation digestive. L'itraconazole (Sporanox®) a été utilisé chez l'enfant dans les atteintes systémiques à la posologie de 5–10 mg/kg par jour. Le voriconazole (Vfend®), dont il existe des formes orale et intraveineuse, est actif sur la plupart des *Candida* et les *Aspergillus*.

Le fluconazole (Triflucan®) est le dérivé azolé le plus utilisé chez le nouveau-né, par voie intraveineuse et per os, celle-ci ayant une excellente biodisponibilité de plus de 90 %. Il est efficace sur les souches de *Candida* habituellement responsables d'infection néonatale ; seuls *C. krusei*, *C. tropicalis* et *C. glabrata*, exceptionnellement en cause chez le nouveau-né, sont résistants. Sa toxicité, essentiellement rénale et hépatique, est faible [29,30]. Son élimination rénale implique théoriquement d'espacer les intervalles d'administration chez le prématuré dans les deux premières semaines de vie. La posologie classique est de 6 mg/kg par jour, en une perfusion quotidienne d'une à deux heures. Une posologie plus élevée, 12 mg/kg par jour, a été récemment proposée en raison d'une meilleure efficacité pharmacodynamique, au besoin précédée d'une dose de charge de 25 mg/kg ; toutefois, ses risques toxiques, en particulier rénaux, n'ont pas été évalués. La fréquence de l'atteinte du SNC chez le prématuré et une *clearance* élevée sont en faveur de l'utilisation de doses élevées, réduites éventuellement au quatrième jour en cas d'augmentation de la créatininémie [27]. La surveillance des taux sériques permettrait d'adapter les posologies mais n'est réalisable que dans des laboratoires spécialisés.

11.5.1.3 Échinocandines [31]

La caspofungine (Cancidas®, hors AMM chez le nouveau-né) est bien tolérée. Elle a été proposée après échec d'un traitement antifongique par amphotéricine B ou son dérivé lipidique [32,33]. Elle est administrée en perfusion d'une heure, avec une dose de charge de 1,5–2 mg/kg, les deux premiers jours puis de 1 mg/kg par jour.

La micafungine (Mycamine®) bénéficie d'une AMM chez le nouveau-né. Elle a été utilisée soit en relais d'un traitement conventionnel soit directement en particulier chez le prématuré dans les candidoses systémiques nosocomiales [34]. La posologie est de 5–15 mg/kg par jour (en moyenne 10 mg/kg/j) en une perfusion d'une heure. Les posologies élevées ont surtout été utilisées dans les atteintes méningées [35]. Elle est très bien tolérée et active sur toutes les souches de *Candida* ainsi que sur les *Aspergillus*.

11.5.1.4 Durée des traitements antifongiques

Elle dépend de la nature des atteintes et de l'évolution microbiologique. Elle est moins souvent calculée à partir d'une dose cumulative totale que sur une durée moyenne de traitement variant de dix à 21 jours selon les localisations. Si la durée optimale de traitement des candidoses invasives n'est pas connue, les recommandations actuelles sont de le poursuivre 21 jours à partir de la négativation des hémocultures et de la guérison des signes cliniques [27,36].

11.5.1.5 Prophylaxie des infections à *Candida*

L'utilisation prophylactique du fluconazole a été proposée chez le prématuré de poids de naissance inférieure à 1500 g, en raison du risque de translocation et de candidose

systémique secondaire. Une dose de 6 mg/kg tous les trois jours, pendant 42 jours, réduit la colonisation rectale par le *Candida* et les infections invasives, sans que le nombre de souches résistantes augmente [37]. La réduction des infections invasives *Candida* est habituelle mais n'est pas retrouvée chez les extrêmes prématurés de moins de 750 g [38], ce que confirme une récente méta-analyse [39].

Une décontamination digestive par un antifongique non absorbable est plus utilisée en France. Elle repose moins sur l'amphotéricine B que sur la nystatine (Mycostatine®). Celle-ci est utilisée à la posologie de 100 000 UI (= 1 mL) \times 4/j pendant la durée du séjour en réanimation/soins intensifs. Elle réduit la colonisation digestive de 35,5 à 18 % et les infections invasives à *Candida* de 4,1 à 1,8 % chez le prématuré de moins de 33 semaines [40] et les infections invasives de 2,67 à 1,23 % chez les prématurés de moins de 1000 g [41].

Conclusion

La rareté des infections primitives à *Candida* contraste avec la fréquence des colonisations vaginales à ce pathogène. Les candidoses systémiques nosocomiales sont le plus souvent la conséquence d'une colonisation massive cutanée et surtout digestive, et sont habituellement associées à un CVC. Elles sont facilitées par une alimentation parentérale et une antibiothérapie à large spectre, dont les céphalosporines 3, prolongée. *C. albicans* et *C. parapsilosis* sont les deux plus fréquemment en cause. Les infections aspergillaires et à *Mallassezia* sont exceptionnelles. Le traitement curatif de référence reste l'amphotéricine B et son dérivé lipidique. Toutefois, les dérivés azolés – dont le fluconazole – et les échinocandines – dont la micafungine – sont actuellement plus employés en raison d'une utilisation plus simple et d'une moindre toxicité. Le traitement prophylactique chez le prématuré de 1500 g ou moins ne se discute que dans les pays/services où l'incidence de ces infections est importante. Si le fluconazole reste souvent recommandé, les antifongiques non absorbables sont aussi efficaces, moins coûteux, non toxiques et moins onéreux et ne génèrent pas de risque de résistance.

Points forts

- Les infections materno-fœtales (IMF) précoces à *Candida* sont rares.
- Elles sont localisées ou systémiques.
- Les infections nosocomiales systémiques à *Candida* compliquent 1 % des infections associées à un CVC.
- Elles sont la conséquence d'une translocation en règle digestive, exceptionnellement transcutanée chez le très grand prématuré.
- *C. albicans* reste prédominant dans les IMF alors que, dans les infections nosocomiales, *C. parapsilosis* est plus fréquent (60 %).
- Le risque majeur des candidoses systémiques est la méningoencéphalite.
- La sensibilité diagnostique des hémocultures n'est que de 50 %.
- L'amphotéricine B reste la molécule de référence pour le traitement des candidoses systémiques.

- Le fluconazole et les échinocandines (micafungine, caspofugine) sont moins toxiques.
- Chez le grand prématuré, l'utilisation prophylactique du fluconazole pour réduire le risque de candidoses invasives est peu utilisée en France.
- La nystatine par voie orale est efficace et réduit le risque d'effet systémique et d'induction de résistance.

Références

- [1] Aujard Y, Farnoux C, Lefevre S, et al. Infections néonatales à *Candida*. Arch Pediatr 2003;10(Suppl. 5):S569–74.
- [2] Pradeepkumar VK, Rajadurai VS, Tan KW. Congenital candidiasis: varied presentations. J Perinatol 1998;18:311–6.
- [3] Meizosso T, Rivera T, Fernandez-Acenero MJ, et al. Intrauterine candidiasis: report of four cases. Arch Gynecol Obstet 2008;278:173–6.
- [4] Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis and management guidelines. Pediatrics 2000;105:438–44.
- [5] Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. Pediatr Infect Dis J 2000;20:119–24.
- [6] Barton M, O'Brien K, Robinson JL, et al. Invasive candidiasis in low birth weight preterm infants: risk factors, clinical course and outcome in a prospective multicenter study of cases and their matched controls. BMC Infect Dis 2014;14:327.
- [7] Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. Pediatr Infect Dis J 2000;19:319–24.
- [8] Cotton MC, McDonald S, Stoll BJ, et al. The association of third generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. Pediatrics 2006;118:717–22.
- [9] Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. Pediatrics 2006;117:84–92.
- [10] Chapman R. Prevention and treatment of *Candida* infections in neonates. Semin Perinatol 2007;31:39–46.
- [11] Meizosso T, Rivera T, Fernandez-Acenero MJ, et al. Intrauterine candidiasis: report of four cases. Arch Gynecol Obstet 2008;278:173–6.
- [12] Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis and management guidelines. Pediatrics 2000;105:438–44.
- [13] Baud O, Boithias C, Lacaze-Masmonteil T, Ville Y, et al. Infection materno-fœtale disséminée à *Candida albicans* et grande prématurité. Arch Pediatr 1997;4:331–4.
- [14] Aliaga S, Clark RH, Laughon M, et al. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. Pediatrics 2014;133:236–42.
- [15] L'Héritau F, Lacavé L, Leboucher B, et al. Surveillance en réseau des bactériémies sur cathéter en néonatalogie : résultats 2010 du réseau NEOCAT. Arch Pediatr 2012;19:984–9.
- [16] Chapman R, Faix RG. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. Pediatr Infect Dis J 2000;19:822–7.
- [17] Azhar A. Successful management of fungal pericarditis and endocarditis in a neonate: a case report. J Saudi Heart Assoc 2012;24:195–9.

- [18] Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candida meningitis in neonates: a 10-year review. *Clin Infect Dis* 2000;31:458–63.
- [19] Moylett EH. Neonatal Candida meningitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14:115–22.
- [20] Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. Systemic Candida infection in extremely low birth weight infants: short-term morbidity and long-term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:49–504.
- [21] Karlowicz MG, Hashimoto LN, Kelly RE, Buescher ES. Should central venous catheter be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics* 2000;106:e63.
- [22] Montagna MT, Coretti C, Rella A, et al. The role of procalcitonin in neonatal intensive care unit patients with candidemia. *Folia Microbiol* 2013;58:27–31.
- [23] Kelly MS, Benjamin DK Jr, Brian Smith P. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol* 2015;42:105–17.
- [24] Taira CL, Okay TS, Delgado AF, et al. A multiplex nested PCR for the detection of Candida species in blood samples of critically ill paediatric patients. *BMC Infect Dis* 2014;14:406.
- [25] Sigmundsdottir G, Christensson B, Bjorklund LJ, et al. Urine D-arabitol/L-arabitol ratio in diagnosis of invasive candidiasis in newborn infants. *J Clin Microbiol* 2000;38:3039–42.
- [26] Clerihew L, McGuire W. Antifungal therapy for newborn infants with invasive fungal infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD003953.
- [27] Wade KC, Monk HM. New antifungal and antiviral dosing. *Clin Perinatol* 2015;42:177–94.
- [28] Juster-Reicher A, Leibovitz E, Linder N, Armitay M, et al. Liposomal amphotericin B (Ambisome®) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birth weight infants. *Infection* 2000;28:223–6.
- [29] Huttova M, Hartmanova I, Kralinsky K, Filka J, et al. Candida fungemia in neonates treated with fluconazole: report of forty cases, including eight with meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1012–5.
- [30] Huang Y-C, Lin T-Y, Lien R-I, Chou Y-H, et al. Fluconazole therapy in neonatal candidemia. *Am J Perinatol* 2000;17:411–5.
- [31] Caudle KE, Inger AG, Butler DR, Rogers PD. Echinocandin use in the neonatal unit. *Ann Pharmacother* 2012;46:108–16.
- [32] Odio C, Araya R, Pinto LE, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;12:1093–7.
- [33] Natarajan G, Lulic-Botica M, Rongkavilit C, et al. Experience with caspofungin in the treatment of persistent fungaemia in neonates. *J Perinatol* 2005;25:770–7.
- [34] Heresi GP, Gerstmann GR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1110–5.
- [35] Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafunin in experimental hematogenous Candida meningoencephalitis: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis* 2008;197:163–71.
- [36] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503–35.
- [37] Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant Candida species. *Pediatrics* 2008;121:703–8.
- [38] Benjamin BK, Hudak ML, Duara S, et al. Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants. A randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1742–9.

-
- [39] Clerihew L, Austin N, McGuire W. Systemic antifungal prophylaxis for very low birthweight infants: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F198–200.
 - [40] Ganesan K, Harigopal S, Neal T, Yoxall CW. Prophylactic oral nystatin for preterm babies under 33 weeks' gestation decreases fungal colonisation and invasive fungaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F275–8.
 - [41] Howell A, Isaacs D, Halliday R. Oral nystatin prophylaxis and neonatal fungal infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F429–33.

Viral neonatal infections

Yannick Aujard^a, Sophie Alain^b, Albert Faye^c

^aPôle de périnatalogie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^bService de bactériologie-virologie-hygiène, Centre national de référence des cytomégalovirus, UMR Inserm 1092/FR CNRS 145 GEIST, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges, France

^cService de pédiatrie générale, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France ; université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité

mail : yannick.aujard@rdb.aphp.fr, sophie.alain@unilim.fr, albert.faye@rdb.aphp.fr

Résumé

Les infections virales du nouveau-né sont, soit congénitales, pré- ou per-natales, soit acquises, postnatales. Les infections virales congénitales du nouveau-né ont bénéficié en dix ans de progrès diagnostiques et thérapeutiques importants. Au constat tardif, en salle de naissance, des conséquences d'une fœtopathie virale, avec un pronostic neurosensoriel souvent péjoratif, ont succédé les démarches diagnostiques et thérapeutiques en période prénatale. Des anomalies découvertes au cours du suivi de la grossesse, principalement par l'imagerie, permettent, grâce aux techniques d'isolement viral rapide par PCR, moins dans le sang fœtal que dans le liquide amniotique, un diagnostic étiologique. La confrontation des données biologiques et d'imagerie permet de préciser l'agent pathogène en cause mais aussi d'évaluer les conséquences probables sur le fœtus afin d'en informer les parents. Des interventions thérapeutiques préventives sont efficaces sur certains virus, en particulier, pour le sida (virus VIH) et l'hépatite B. Au plan curatif, l'infection herpétique néonatale a été la première à bénéficier d'un traitement efficace et bien toléré. Les indications des autres traitements antiviraux – hors celui du VIH – restent encore mal définies, en particulier pour le cytomégalovirus (CMV). Les infections virales postnatales sont les plus fréquentes mais posent des problèmes diagnostiques différents ; elles restent peu accessibles aux chimiothérapies antivirales.

Mots clés : Nouveau-né ; Infection ; Virus ; Diagnostic prénatal ; Chimiothérapie antivirale ; Sida ; Hépatite B ; Herpes simplex ; Cytomégalovirus

Abstract

Viral infections in newborn are, congenital – occurring before or during birth – or acquired postnatally. Important diagnostic and therapeutic progresses concerning congenital viral infections were observed in the last 10 years. Clinical and echographic suspicion of diagnosis is confirmed by specific PCR, essentially in amniotic fluid. This combined approach allows to isolate the virus in cause and partially to assess the prognosis and

therapeutic options. Active prevention against AIDS (HIV) by prenatal chemotherapy and, against hepatitis B, by postnatal vaccination, are effective. Cytomegalovirus (CMV) is the most common congenital infection. Its prenatal diagnosis is made on direct or indirect signs. However, optimal prenatal and postnatal treatments are not defined and vaccination is still awaited. Postnatal viral acquired infections are frequent; their diagnosis and therapeutic approach are different.

Keywords: Neonates; Viral infection; Congenital infection; Prenatal diagnosis; Antiviral chemotherapy; AIDS; Hepatitis B; Cytomegalovirus; Herpes simplex

Infections virales congénitales

12.1 Physiopathologie

La transmission du virus de la mère au fœtus (TMF) est soit secondaire à une virémie maternelle (cf. CMV), soit per-natale au contact de sécrétions contaminées (cf. Herpes, VIH, hépatite B). Elle complique le plus souvent une primo-infection maternelle. Le taux de transmission est variable selon les virus, l'importance de la virémie, l'état immunitaire de la mère – et donc du fœtus, partiellement protégé par les immunoglobulines maternelles à partir de la 32^e semaine – et le terme de la grossesse. Au premier trimestre, la contamination par un virus peut rester asymptomatique ou être responsable d'embryopathie à l'origine de malformations pouvant aboutir au décès in utero. Aux 2^e et 3^e trimestres, l'atteinte fœtale est responsable d'une fœtopathie dont l'expression clinique va de l'infection asymptomatique à un tableau syndromique avec atteinte neurologique sévère de mauvais pronostic. À la naissance, l'infection peut rester asymptomatique ou, à l'opposé, se présenter comme un tableau de fœtopathie. Des complications à moyen/long terme peuvent compliquer, voire être révélatrices d'une atteinte virale anténatale – cf. surdité et infection à cytomégalovirus (CMV), zona post-varicelle.

12.2 Herpès

Yannick Aujard

12.2.1 Épidémiologie

La fréquence de l'infection herpétique néonatale est faible en France puisqu'en 2001, son incidence était estimée à 2,0 à 2,5 pour 100 000 naissances [1]. Elle varie dans le monde de 1 à 14/100 000 naissances vivantes [2,3]. Les deux virus, HSV1 (27 à 36 % des cas) et HSV2 (64 à 73 % des cas), sont en cause. La localisation au col utérin du virus HSV2 explique que la contamination soit essentiellement per-natale, dans 85 % des cas. Une contamination anténatale est rapportée dans 3 % des cas [2,3]. La TMF est au moins de 50 %. La contamination postnatale (5 à 10 % des cas) est surtout observée avec HSV1, à partir de lésions muco-cutanées de la mère ou de l'entourage. L'infection néonatale est dix fois plus fréquente lors d'une primo-infection maternelle (31 à 40 % des cas) que lors d'une récurrence, 3 % [2]. L'amélioration du pronostic sous chimiothérapie antivirale est conditionnée par la précocité du diagnostic et du traitement [4].

12.2.2 Clinique

Les premiers signes cliniques chez l'enfant apparaissent après un délai de 4 à 14 jours [2–4]. Les nouveau-nés sont en règle générale asymptomatiques à la naissance et les signes inauguraux n'apparaissent donc qu'après le retour au domicile : atteinte neurologique (47 %) avec troubles de conscience, convulsions, lésions cutanées, (33 %), fièvre (13 %) ou troubles respiratoires (4,5 %) [2].

Trois formes cliniques principales sont décrites :

- **les formes disséminées** (25 %) se révèlent par une atteinte d'allure septicémique avec ou sans atteinte du système nerveux central (SNC). Elles débutent à la fin de la première semaine de vie par des troubles de l'alimentation, des vomissements, de la fièvre, et éventuellement des convulsions. Leur évolution est rapide. L'atteinte hépatique est à l'origine d'un ictère avec ou sans gros foie et s'associe à une défaillance multi-viscérale avec atteinte cardiovasculaire et syndrome hémorragique qui entraîne le décès dans 80 à 90 % des cas ;
- **les formes neurologiques** (45 %) sont responsables d'une méningo-encéphalite. Elles associent des troubles du comportement et des convulsions dont l'origine herpétique est évoquée sur l'âge, d'éventuelles lésions cutanées et surtout une méningite lymphocytaire. L'analyse du LCR révèle une augmentation modérée de l'albuminorachie. Des perturbations de l'électroencéphalogramme – anomalies bitemporales, précoces sont évocatrices. Cette atteinte temporale est présente dans 78 à 85 % des cas et est confirmée par l'imagerie cérébrale ;
- **les formes localisées** (30 %) atteignent la peau, l'œil et/ou la bouche et sont responsables de :
 - kérato-conjonctivite,
 - lésions ulcérées de la muqueuse buccale ou de la langue, associées ou non à une atteinte œsophagienne ou laryngée,
 - lésions cutanées d'aspect très variable, allant de la vésicule isolée sur une base maculeuse à de larges bulles ou un érythème diffus (Figure 12.1). Ces vésicules – qui représentent les lésions la plus évocatrices – sont absentes dans 14 % des formes localisées, 37 % des formes neurologiques et 42 % des formes disséminées.



Figure 12.1 Infection herpétique néonatale. Vésicules cutanées.

Certaines formes cliniques inhabituelles sont trompeuses : fièvre isolée, pneumopathie primitive, atteinte oculaire isolée, infection d'allure bactérienne, détérioration clinique chez un prématuré hospitalisé [3]. Elles justifient, devant un contexte clinique évocateur d'infection dans les premières semaines de vie, la recherche d'une infection herpétique chez la mère et l'entourage par PCR (en complément du bilan bactériologique), dans le sang et le LCR du nouveau-né. Les anticorps maternels ont un effet protecteur partiel. Dans les formes neurologiques, les infections à HSV1 ont un meilleur pronostic que celles à HSV2.

12.2.3 *Diagnostic*

En l'absence de signes cutanés spécifiques, le diagnostic est difficile d'autant que dans 70 % des cas, aucun signe clinique maternel en faveur d'un herpès n'est connu au moment de l'accouchement. Cette difficulté diagnostique explique que le délai moyen entre l'apparition des premiers signes cliniques chez le nouveau-né et le diagnostic est de quatre jours [2,3]. Des anomalies uni- ou bilatérales temporales à l'EEG, sont évocatrices. Cette hypothèse est confirmée par l'imagerie cérébrale, moins par l'échographie (ETF) que le scanner, et surtout l'IRM qui révèle des atteintes à prédominance temporale mais qui peuvent être plus diffuses.

Les techniques de mise en évidence directe du virus (frottis d'une lésion externe, révélant des anomalies cellulaires évocatrices : cellules multinucléées géantes et inclusions intranucléaires, et immunofluorescence sur lame) sont, de fait, abandonnées. La PCR spécifique dans le LCR et dans le sang est recherchée quelle que soit la localisation clinique initiale. Elle est positive dans 93 % des formes systémiques, 76 % des formes neurologiques et 24 % des formes localisées [5]. Toutes localisations confondues, la sensibilité de la PCR est de 70 % mais elle est de 90 % en combinant sa recherche sur le sang et le LCR [5]. Le taux de faux négatifs de la première PCR est de 76 % dans les formes localisées, 24 % dans les formes neurologiques et 7 % dans les formes systémiques : une recherche négative n'élimine donc pas le diagnostic et peut justifier, selon le contexte clinique, une deuxième PCR dans le LCR. Un taux élevé d'interféron- γ dans le LCR est un indicateur non spécifique de répllication virale. La sérologie est inutile. Le syndrome inflammatoire est d'intensité variable. Dans ce contexte clinique d'infection, l'augmentation des transaminases traduit une atteinte hépatique qui, dans les premières semaines de vie, est a priori virale et donc possible-ment herpétique ; cela implique de débiter l'acyclovir jusqu'au résultat de la PCR [6].

12.2.4 *Pronostic*

L'infection herpétique néonatale, dans ses formes neurologiques et systémiques, engage le pronostic vital. À moyen/long terme, seules 36 % des formes neurologiques ayant survécu et 56 % des formes systémiques ont un développement normal [6,7]. Si le pronostic des formes muco-cutanées avec PCR négative dans le LCR est favorable, celui des formes neurologiques et systémiques peut se compliquer de troubles du développement et d'atteinte sensorielle (cécité). Une concentration virale supérieure à 10^5 copies/mL dans le LCR initial est associée à un pronostic plus défavorable. La PCR

de fin de traitement conditionne le pronostic à l'âge d'un an : il est normal dans 54,5 % des PCR de contrôle négatives et seulement dans 5,3 % des contrôles positifs [6,8]. Outre une PCR positive de fin de traitement, des rechutes muco-cutanées s'associent à un risque plus élevé de séquelles. Ce pronostic est amélioré après un relai per os, pendant six mois à deux ans, d'acyclovir [9,10].

12.2.5 *Traitement curatif*

Le traitement prénatal d'une primo-infection ou d'une récurrence génitale herpétique, au cours du dernier mois de la grossesse, est basé sur l'acyclovir IV, ou le valacyclovir per os, débuté jusqu'au résultat des cultures virales [3,7]. Si la culture des lésions maternelles reste positive dans les sept jours qui précèdent le début du travail, une césarienne, comme en cas d'herpès génital symptomatique, est recommandée. Toutefois, au-delà de 6 à 12 heures de rupture des membranes, son efficacité préventive n'est pas absolue (5 à 10 % d'échecs). À la naissance, si l'herpès maternel était connu ou suspecté, une prophylaxie oculaire par application de pommade ophtalmique à l'acyclovir et un collyre (Virophtha®) sont complétés par un bain à l'Amukine®, dont l'efficacité n'a pas été évaluée mais qui remplace avantageusement les solutions iodées, à risque pour le nouveau-né [1].

Le traitement curatif, chez le nouveau-né, est l'acyclovir IV à la posologie de 60 mg/kg/j [4,6,7]. Les souches d'Herpes résistantes à l'acyclovir restent exceptionnelles. La durée du traitement est, au moins, de 21 jours dans les formes neurologiques et systémiques, et d'au moins 14 jours dans les formes localisées. Son efficacité est contrôlée par une PCR dans le LCR à la fin du traitement. Si elle est négative, le traitement est arrêté ; si elle est positive, il doit être poursuivi sans qu'une durée totale du traitement ne soit proposée mais qui suppose la négativité d'une 3^e PCR. Une prolongation du traitement, par voie orale, à la posologie de $300 \text{ mg/m}^2 \times 3$ par jour pendant 6 à 24 mois a été proposée [9,10]. Ce traitement prolongé s'associe, à l'âge d'un an, à un meilleur pronostic dans les formes neurologiques : l'évolution est normale dans 69 % des cas traités contre 33 % des cas contrôles ; les séquelles neurologiques sévères sont également moins fréquentes (19 % versus 33 %) et le quotient de développement est meilleur (88 ± 5 versus 73 ± 10). La tolérance du traitement prolongé est bonne : une neutropénie inférieure à $500/\text{mm}^3$ est observée chez 25 % versus 5 % des cas ; toutefois, cette amélioration du pronostic n'a pas été observée dans les formes localisées. Une récurrence dans les semaines à mois qui suivent la fin du traitement curatif initial est possible et implique de reprendre le traitement pendant au moins 21 jours [11].

12.2.6 *Traitement préventif*

Chez le nouveau-né asymptomatique dont la mère a fait une primo-infection herpétique génitale, l'acyclovir IV est débuté dans l'attente du résultat des prélèvements virologiques (PCR) dont la sensibilité est meilleure à j1-j2 de vie qu'à j0 [2,7]. L'utilisation en relais de la suspension d'acyclovir est possible, sa biodisponibilité étant de 20 % chez le nouveau-né [12], la posologie recommandée est de 200 à 240 mg/kg/j et suppose un contrôle du taux sérique résiduel.

En cas de récurrence herpétique découverte au cours de la grossesse – et de l’absence de lésion au moment de l’accouchement – lorsque le bilan clinique et biologique du nouveau-né est négatif, l’abstention thérapeutique est recommandée [7]. Une fiche d’information est fournie et expliquée aux parents. Elle recommande d’amener leur nouveau-né aux urgences pédiatriques si apparaissent, dans les premières semaines de vie, des vésicules cutanées, une conjonctivite (œil rouge ou larmoyant), des troubles du comportement : perte d’appétit, refus de téter, somnolence excessive, irritabilité avec pleurs incessants, un ictère, des hémorragies, des convulsions et/ou de la fièvre ; le contexte clinique est inscrit dans le carnet de santé à la sortie de la maternité.

-
- Herpès : Moins de 50 cas par an en France.
 - Antécédents maternels le plus souvent méconnus.
 - Premiers symptômes décalés par rapport à la naissance.
 - Trois formes principales : focales, méningo-encéphalitiques et systémiques.
 - Le diagnostic repose sur la PCR sang + LCR dont la sensibilité est de 90 %.
 - Le traitement repose sur l’acyclovir trois semaines IV relayé par l’acyclovir per os pendant six mois.
-

12.3 Cytomégalovirus (CMV)

Sophie Alain, Yannick Aujard

12.3.1 Épidémiologie et physiopathologie

L’infection à CMV est la plus fréquente des infections virales du nouveau-né avec une incidence de 2,5 pour 1000 naissances en France, soit 2000 cas par an, dont 1800 sont asymptomatiques à la naissance (Figure 12.2). Sa prise en charge thérapeutique n’est pas consensuelle [13,14]. Première infection congénitale virale, avec près de 1 % des nouveau-nés infectés et deuxième cause de surdité néonatale en France, le dépistage de l’infection n’est pas recommandé en France. Le CMV humain est un Herpes virus spécifiquement humain, de répartition ubiquitaire, responsable d’infections le plus souvent inapparentes chez les personnes immunocompétentes. Il persiste sous forme latente après la primo-infection. Des réactivations, ou des réinfections sont possibles, à l’origine d’infections secondaires. La séroprévalence varie de 40 % à 90 % selon les pays, le niveau social et la densité de peuplement [13]. Le virus se transmet par le lait, les sécrétions, génitales, la salive, les urines, le sang ou les tissus greffés.

La TMF est majoritairement la conséquence d’une primo-infection pendant la grossesse avec un risque de 30 % (14,2 à 52,4 % selon les études) (Figure 12.3). Les infections survenant dans les six mois précédant la grossesse, et surtout dans la période périconceptionnelle, peuvent être également en cause ; 9 % à 16 %. L’atteinte fœtale fait suite à une atteinte placentaire [13]. La TMF augmente de 36 % au premier trimestre à 77 % au troisième. Une co-infection par le VIH accroît la transmission (4,2–6,5 %). L’atteinte fœtale est plus fréquente (31 à 45 %) lors d’une primo-infection que lors d’une récurrence, 0,5 à 3 % [13]. Toutefois, lorsque la séroprévalence du CMV est élevée, la contamination lors d’une récurrence est prédominante, ainsi

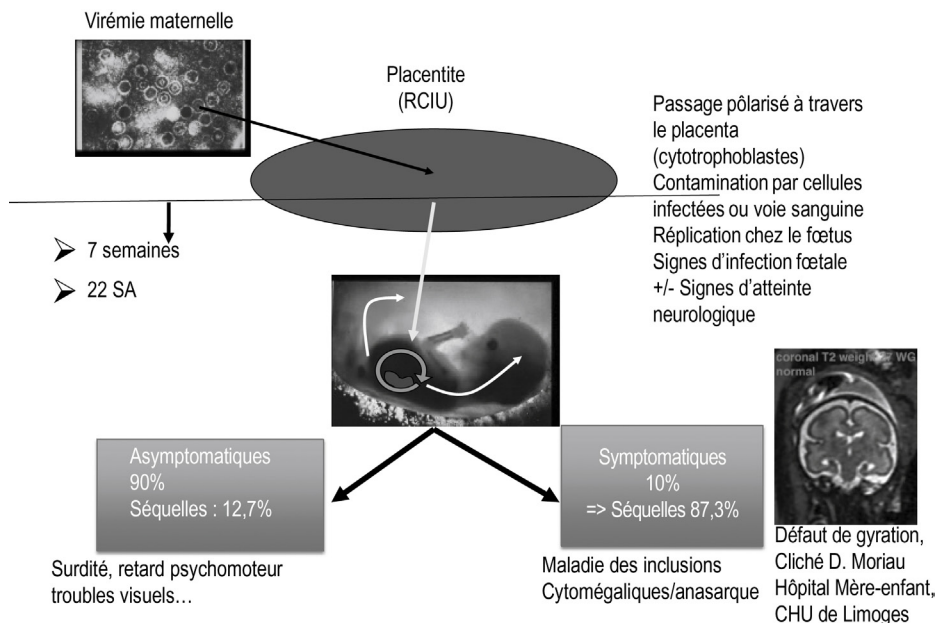


Figure 12.2 Transmission materno-fœtale du CMV.

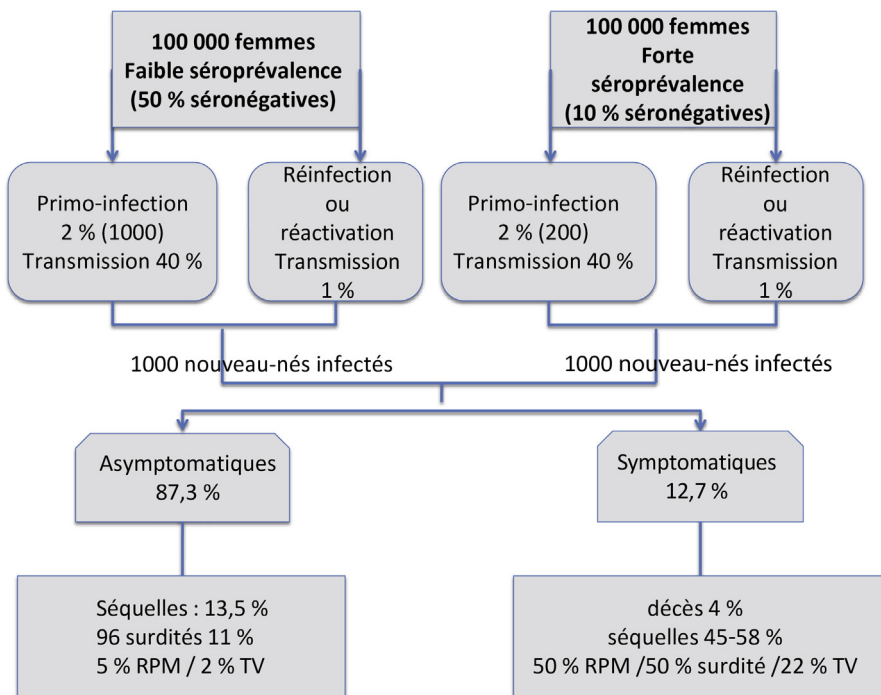


Figure 12.3 Risque de transmission et survenue de séquelles pour 1000 nouveau-nés infectés.

Abréviations : RPM : retard psychomoteur ; TV : troubles visuels.

F. Denis et S. Alain d'après Manicklal, et al. 2013 [14].

en Afrique [14]. Une sérologie positive en début de grossesse n'est donc pas protectrice. Une contamination postnatale au cours de l'allaitement est possible [15,16] : l'excrétion lactée du CMV augmente pendant les quatre premières semaines de l'allaitement et se réduit ensuite. L'infection reste en règle générale a- ou pauci-symptomatique ; toutefois, des complications neurosensorielles à moyen/long terme ont été rapportées chez le prématuré de moins de 32 semaines, ce qui justifie la pasteurisation du lait de femme qui détruit le virus.

12.3.2 Clinique

L'infection maternelle est le plus souvent asymptomatique ou est révélée par une fébricule associée, au plan biologique, à un syndrome mononucléosique. La sérologie maternelle confirme la positivité des IgG et des IgM ; toutefois, ces dernières peuvent persister plusieurs mois et donc précéder la grossesse. L'atteinte fœtale est évoquée devant des anomalies échographiques, non spécifiques, mais compatibles avec une infection à CMV : retard de croissance intra-utérin sans cause vasculaire, microcéphalie, hyperéchogénités (« calcifications ») intracérébrales ou des vaisseaux lenticulo-striés [17], hépatiques et/ou digestives. L'atteinte cérébrale est de mauvais pronostic, en particulier lorsqu'elle associe à l'atteinte de la substance blanche, une atteinte cérébelleuse. À la naissance, près de 90 % des nouveau-nés sont asymptomatiques. La maladie congénitale généralisée est rare ; elle complique surtout les infections avant 27 semaines et réalise un tableau de fœtopathie avec retard de croissance intra-utérin, microcéphalie, anomalies oculaires (microphthalmie, cataracte, chorioretinite), atteintes dentaires, ictère, purpura, hépato-splénomégalie, troubles neurologiques (convulsions, hypotonie, troubles de la succion). Au plan clinique, les formes dissociées sont les plus fréquentes : prématurité inexplicée (34 %), retard de croissance intra-utérin (50 %), pétéchies (76 %), hépato-splénomégalie (60 %), ictère (67 %) et/ou des hernies inguinales bilatérales (26 %). Une détresse respiratoire est plus rare, révélant une pneumopathie interstitielle (Figure 12.4), ou, chez le prématuré, une pseudo-bronchodysplasie [18]. Une chorioretinite complique l'infection dans 20 % des cas mais n'est présente à la naissance qu'une fois sur deux. La surdité est rarement dépistée à la naissance

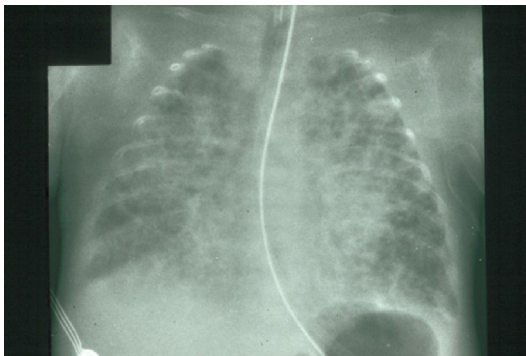


Figure 12.4 Radiographie pulmonaire. Pneumopathie à cytomégalovirus.

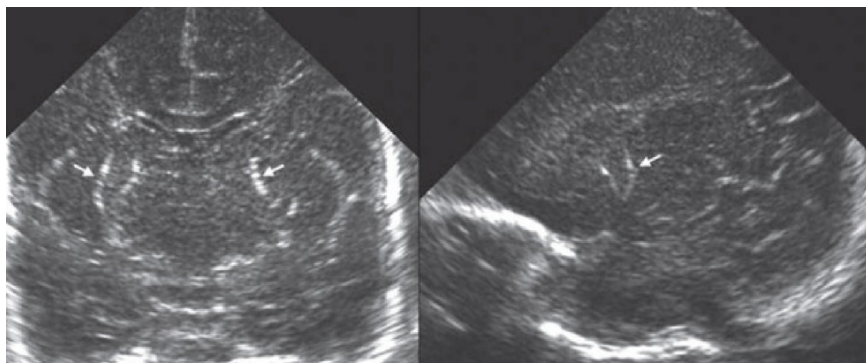


Figure 12.5 Infection néonatale à cytomégalovirus. Échographie transfontanelle : vasculopathie lenticulo-striée en « candélabre ».

(otoémissions provoquées et surtout potentiels évoqués auditifs) et n'est le plus souvent constatée qu'après une latence de plusieurs années (moyenne 27 mois), au cours du suivi systématique. Elle est uni- ou bilatérale et de profondeur variable.

L'ETF peut mettre en évidence des anomalies parenchymateuses, une dilatation ventriculaire, des hyperéchogénicités périventriculaires et/ou parenchymateuses, une visibilité anormale des vaisseaux lenticulo-striés donnant une image en « candélabre » non spécifique (Figure 12.5) [17], des kystes parenchymateux, voire des lésions cérébelleuses. L'IRM cérébrale confirme et précise ces atteintes, aiguës ou chroniques : dilatation ventriculaire, gliose, atrophie cérébrale, kystes épendymaires, calcifications, polymicrogyrie, kystes périventriculaires, lésions cérébelleuses.

12.3.3 Diagnostic

12.3.3.1 Infection maternelle

Devant une fièvre ou des anomalies échographiques, une primo-infection maternelle sera recherchée à visée pronostique. En présence d'IgM, la détection du génome viral dans le sérum est associée à un risque accru de transmission et peut être un élément d'orientation [19]. En l'absence d'IgM, la détermination de l'avidité des IgG maternelles permet de définir trois zones de risque pour le fœtus : avidité inférieure à 30 %, infection récente et risque élevé pour le fœtus ; supérieure à 70 %, infection ancienne et donc risque faible ; entre 30 et 70 %, pas de conclusion possible. En cas de ré-infection maternelle, l'apparition des IgM peut être décalée.

12.3.3.2 Infection fœtale

Devant une infection diagnostiquée chez la mère et/ou une atteinte fœtale suspectée à l'échographie, la recherche, dans le liquide amniotique, de CMV par PCR et un dosage d'interféron sont réalisés. La PCR en temps réel est la méthode de référence (spécificité et sensibilité proches de 100 %). Les rares faux négatifs peuvent être liés à un

prélèvement trop précoce avant 21 semaines d'aménorrhée ou un délai de moins de six semaines après la primo-infection. La ponction de sang fœtal n'est plus recommandée ; elle recherchait des IgM spécifiques et surtout le virus par PCR. Cependant, une thrombopénie et une augmentation des transaminases fœtales sont des signes non spécifiques d'infection virale et leur recherche est réservée à quelques centres spécialisés. Dans ce contexte, des lésions neurologiques révélées par l'IRM cérébrale fœtale constituent habituellement une indication d'acceptation d'IMG.

12.3.3.3 Infection néonatale

Le diagnostic biologique repose sur l'isolement du CMV dans les urines ou dans la salive : une seule recherche par PCR suffit. En cas de positivité, la mise en évidence du CMV dans le sang est recherchée, moins par l'antigénémie pp65 que par la PCR spécifique quantitative dont la sensibilité et la spécificité sont proches de 100 % ; positive avant j15, elle permet le diagnostic d'infection acquise in utero [19].

12.3.4 Pronostic

Les infections symptomatiques à CMV comportent le risque le plus élevé de séquelles. La signification pronostique de la charge virale (CV) dans le premier mois de vie est discutée. Une corrélation avec le pronostic neurologique a été montrée dans une cohorte de nouveau-nés dont 70 % étaient asymptomatiques : au-delà de 1000 copies pour 10^5 leucocytes, soit 1000 à 10 000 copies/mL de sang total, ce risque est multiplié par 5, soit plus de 50 % de séquelles contre moins de 10 % en cas de CV inférieure à 1000 copies/mL [20]. D'autres études ne retrouvent pas d'effet seuil aussi net. Cependant, chez les nouveau-nés asymptomatiques, une CV supérieure ou égale à 12 000 copies/mL à la naissance s'associe à un risque de séquelles supérieur à 50 %. Une CV supérieure ou égale à 17 000 copies/mL s'associe à un risque de surdité supérieur à 50 % ; l'augmentation du risque de séquelle est quasi linéaire entre 3000 et 30 000 copies/mL [21]. Chez les nouveau-nés asymptomatiques à la naissance, le risque de surdité est de 21 % [22].

En cas d'atteinte fœtale, le risque d'infection symptomatique post-réinfection est identique (30 % versus 28 %) à celui compliquant une primo-infection. Le taux de séquelles neurologiques (22 % vs 35 %), de surdité (12 % vs 13 %) et de chorioretinite (17 % vs 16 %) est également identique. Ces risques confirment la nécessité d'un suivi prolongé, en particulier neurosensoriel, y compris dans les formes asymptomatiques à la naissance.

12.3.5 Traitement

12.3.5.1 Prévention de l'infection maternelle

Il n'y a pas de vaccin disponible dans l'immédiat. La prévention repose donc sur les conseils d'hygiène visant à éviter le contact avec les urines ou la salive des jeunes enfants. Ces conseils sont d'autant plus efficaces que les femmes sont conscientes d'être exposées. Il serait probablement utile d'y ajouter le port de préservatifs pendant la grossesse.

12.3.5.2 Prévention de l'infection fœtale

L'efficacité des immunoglobulines intraveineuses hyperimmunes chez la mère, voire intra-cordales, suggérée par les premières études [23], n'a pas été confirmée par un essai randomisé européen [24]. Des résultats encourageants mais non significatifs ont été obtenus avec le valaciclovir administré dans le cas d'infections prouvées [25]. En l'absence de recommandation, l'attitude devant un fœtus infecté varie beaucoup. Dans de nombreux centres de diagnostic prénatal, la confirmation de l'atteinte par PCR dans le liquide amniotique associée à une atteinte cérébrale sur l'IRM fœtale à 32 SA est suivie d'une acceptation d'IMG en cas de demande parentale.

12.3.5.3 Traitement curatif et préventif chez le nouveau-né

Une chimiothérapie spécifique par le ganciclovir (Cymevan[®]) est utilisable chez le nouveau-né mais ses indications ne font pas encore l'objet d'un consensus [13,26,27]. Elles peuvent être séparées en indications certaines et possibles.

Indications certaines

Les localisations entraînant un risque neurosensoriel ou vital, essentiellement chorio-rétinite [28] et pneumopathie, sont des indications indiscutables au traitement.

Indications possibles

Une atteinte hépatique, en particulier dans sa forme cholestatique, qui expose au risque de fibrose secondaire avec hypertension portale, pourrait être une indication thérapeutique [29], de même qu'une atteinte digestive de type œsophagite ou entéocolite. La prévention de la surdité est une autre indication potentielle. En effet, poursuivi pendant six semaines, dans des formes symptomatiques, le ganciclovir permet une amélioration/stabilisation des potentiels évoqués auditifs, dans 84 % contre 60 % des cas non traités à six mois et un an, ainsi qu'une meilleure croissance du périmètre crânien [30]. Ce traitement prévient surtout les formes faibles et modérées de surdité et réduit le risque de détérioration en cas d'atteinte précoce car les indications de ce traitement préventif ne font pas l'objet d'un consensus. Les critères biologiques pronostiques n'ont pas été pris en compte dans l'étude princeps, et la durée du traitement a été arbitraire. De plus, cette molécule a une toxicité potentielle, hématologique (neutropénie) mais aussi une génotoxicité chez l'animal avec l'induction de cassures chromosomiques, de translocation et un risque carcinogène, en particulier ovarien et testiculaire, non rapporté chez l'homme [31,32]. Une étude de tolérance chez l'homme à moyen/long terme est en cours. La mesure de la charge virale, argument pronostique essentiel, est la plus utilisée pour guider la décision thérapeutique.

12.3.6 Posologie du ganciclovir

Par voie IV, elle est de 6 à 7,5 mg/kg, deux fois par jour en perfusion d'une heure [26,27]. Par voie orale, le valganciclovir (Rovalyce[®]) est utilisé à la posologie de 15 mg/kg/j, deux fois par jour ; sa bonne biodisponibilité permet de l'utiliser en relai du ganciclovir IV, voire de débiter le traitement par voie orale [33,34]. En raison de

la variabilité inter-et intra-individuelle, un contrôle de la concentration sérique (taux résiduel) est nécessaire, ainsi qu'un contrôle de la virémie dont la baisse confirme la sensibilité de la souche. La durée optimale des traitements curatifs et préventifs n'est pas établie. Une utilisation pendant six semaines est la plus habituelle. Une reprise du traitement est nécessaire en cas de rechute symptomatique, en particulier en cas de chorioretinite. Une surveillance de la NFS (globules blancs et plaquettes) est nécessaire tous les huit à dix jours ; une neutropénie inférieure à 500/mm³ implique la suspension transitoire du traitement. Dans tous les cas, une information et un consentement parental sont nécessaires avant de débiter le traitement [27]. Un traitement prolongé de six mois versus six semaines, avec la forme orale, n'améliore pas l'audition à court terme mais améliore modestement l'audition et le pronostic neuro-développemental à 12–24 mois [35].

-
- L'infection maternelle ou fœtale à CMV n'entraîne pas systématiquement une atteinte clinique du nouveau-né.
 - Une primo-infection maternelle en cours de grossesse, la détection d'IgM pendant la grossesse, un retard de croissance in utero, un petit poids de naissance, une prématurité, des anomalies échographiques compatibles avec une infection à CMV, une séropositivité VIH maternelle doivent faire rechercher le CMV à la naissance.
 - Le pronostic neurosensoriel est péjoratif chez les nouveau-nés symptomatiques à la naissance
 - Les formes asymptomatiques se compliquent dans 21 % des cas de surdité
 - Le traitement par le ganciclovir est justifié dans les formes avec atteinte pulmonaire ou rétinienne.
 - La prévention de la surdité par le ganciclovir est discutée.
 - La mesure de la charge virale est le principal argument pronostique.
-

12.4 Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Albert Faye

12.4.1 Épidémiologie de l'infection à VIH en pédiatrie

L'infection par le VIH/sida chez l'enfant reste un enjeu majeur de santé publique dans le monde, en particulier dans les pays aux ressources limitées. Elle représentait ces dernières années environ 4 % de la mortalité néonatale et 2 % de la mortalité infanto-juvénile [36]. Deux grands événements ont bouleversé ces dernières années la prise en charge de l'infection à VIH pédiatrique : la prévention de la transmission mère-enfant (TME) du VIH par les antirétroviraux pendant la grossesse et l'utilisation large des multi-thérapies antirétrovirales chez les enfants infectés [37–40]. En 2013, 3,2 millions d'enfants vivaient avec le VIH/sida dans le monde dont 2,9 millions en Afrique sub-saharienne sur 35 millions de personnes infectées. Grâce à l'utilisation large de la prévention, incluant la sécurisation de l'allaitement, les nouvelles infections pédiatriques à VIH ont diminué de 58 % depuis 2001. Ainsi, dans le monde, 240 000 enfants (210 000–280 000) ont été nouvellement infectés par le VIH en 2013, contre 580 000 (530 000–640 000) en 2001 (<http://www.unaids.org/fr/resources/presscentre/factsheets/>). L'utilisation large

des traitements antirétroviraux a permis aussi de diminuer la morbi-mortalité liée au VIH/sida [38,39]. Alors que le nombre de décès était supérieur à 1000 par jour au début des années 2000, il était de 600 en 2011. Toutefois, au niveau mondial, cette couverture par les antirétroviraux reste insuffisante et était estimée à seulement 24 % en 2013 (<http://www.unaids.org/fr/resources/presscentre/factsheets/>).

En France, grâce au traitement préventif de la TME durant la grossesse utilisé largement depuis 1994, moins de 20 nourrissons naissent infectés par le VIH chaque année depuis 2000 [41]. Le taux de TME du VIH qui avoisinait les 15–20 % avant 1994 est actuellement inférieur à 1 %. Le nombre total d'enfants infectés par le VIH en France avoisine moins de 1000 cas pédiatriques sur les 5000–6000 cas européens. L'infection à VIH ne touche donc qu'un petit nombre d'enfants mais elle nécessite une prise en charge médicale et psycho-sociale lourde de l'enfant infecté et de sa mère séropositive [42].

En France, la plupart des enfants infectés par le VIH, nouvellement diagnostiqués, sont des enfants nés en pays de forte endémie où les taux de TME du virus restent élevés, autour de 20–25 %. Cependant, certains nourrissons nés en France sont infectés par le VIH du fait d'un échec du dépistage chez la mère (dénier de la séropositivité, primo-infection pendant la grossesse, refus du dépistage, grossesse non suivie...), ainsi que dans les cas de prématurité brusque [43]. Ceci doit inciter à une vigilance accrue sur la possibilité d'une infection à VIH chez des nourrissons de mères dites à risque et dont la sérologie est négative en début de grossesse.

L'utilisation large des multithérapies antirétrovirales depuis 1996 dans les pays du Nord a permis de considérablement diminuer la mortalité et la morbidité de l'infection à VIH chez l'enfant infecté. Cependant, bien que les résultats des multithérapies soient satisfaisants sur les plans clinique et immunologique, les pédiatres sont confrontés à de nombreux échecs virologiques associés à des mutations de résistance du virus aux antirétroviraux. La complexité du traitement chez l'enfant, l'évolution rapide des connaissances et le faible nombre d'enfants infectés en France imposent un suivi thérapeutique dans un centre spécialisé ou en collaboration étroite avec ce centre. S'il existe quelques particularités pédiatriques d'utilisation des antirétroviraux, l'essentiel des connaissances reste toutefois extrapolé de l'expérience du traitement des adultes.

12.4.2 Chronologie et principaux mécanismes de la transmission mère-enfant du VIH-1

La TME du VIH-1 peut s'effectuer in utero (dans les semaines qui précèdent la grossesse, 35 % des cas), en per-partum au moment de l'accouchement (65 % des cas) et en période postnatale en cas d'allaitement maternel [44,45]. Les mécanismes de cette transmission ne sont pas connus précisément. Le passage du nouveau-né dans la filière génitale et le contact de ses muqueuses avec les particules virales libres ou associées aux cellules maternelles des sécrétions cervico-vaginales sont sans doute impliqués. Des échanges sanguins fœto-maternels favorisés par des micro-lésions de la barrière placentaire au moment des contractions utérines ont aussi été évoqués [44]. La transmission in utero très précoce au premier trimestre de grossesse est possible mais peu fréquente [44]. Elle s'effectue principalement au 3^e trimestre, dans les semaines précédant l'accouchement. Le placenta joue probablement un rôle protecteur vis-à-vis de cette transmission. Plusieurs

mécanismes ont été évoqués : passage du virus via le liquide amniotique, échanges sanguins materno-fœtaux favorisé par des brèches placentaires et/ou passage transplacentaire du virus via certaines cellules permissives à l'infection comme les macrophages placentaires. Enfin, une infection par le liquide gastrique via la muqueuse intestinale a aussi été évoquée chez le nouveau-né [46]. Ces mécanismes justifient l'importance de la phase périnatale de prévention de la TME par des antirétroviraux.

La transmission post-partum est liée à l'allaitement maternel, qui est de pratique courante en Afrique sub-saharienne ; elle représente un risque de TME surajouté allant de 5 à 29 % en cas de primo-infection maternelle [44,47]. En effet, le virus est présent dans le lait sous forme libre ou associée aux cellules. Le risque de TME est proportionnel à la durée de l'allaitement. Sur le plan épidémiologique, avant l'utilisation large de l'allaitement sécurisé par les antirétroviraux, l'allaitement maternel était responsable de 90 % des nouvelles infections.

12.4.3 Évolution de la transmission mère-enfant à l'ère des multithérapies

En France, le taux de contamination est passé de 17 % en 1994 à 1,6 % entre 1997 et 2004 et, en 2010, à 0,4 % lorsque la virémie maternelle est inférieure à 50 copies/mL [37]. Ce taux de transmission tend vers 0 si la mère est traitée par multithérapie antirétrovirale depuis la conception et garde une charge virale indétectable durant toute la grossesse. Cette réduction globale de la TME est due à l'utilisation de plus en plus large d'antirétroviraux pendant la grossesse. La pratique systématique de la césarienne avant le début du travail, proposée il y a quelques années, a été abandonnée si la charge virale est contrôlée sous traitement médical. Une rupture prématurée de la poche des eaux accroît le risque de transmission de 2 % par heure de rupture pendant les premières 24 heures, mais aucune étude ne permet d'évaluer ce risque à l'ère des multithérapies antirétrovirales. Trois facteurs de risque indépendants expliquent la transmission résiduelle depuis l'utilisation large des multithérapies chez la femme enceinte : une prématurité – la TME du VIH est multipliée par six (6,6 %) chez les prématurés d'âge gestationnel inférieur à 33 semaines [43] ; une charge virale élevée supérieure à 1000 copies/mL au moment de l'accouchement ; et une durée insuffisante de traitement antirétroviral pendant la grossesse. Ces deux derniers paramètres sont le plus souvent associés à une mauvaise observance de la mère et/ou à un diagnostic tardif de la séropositivité au cours de la grossesse.

12.4.4 Prévention de la transmission mère-enfant

Le traitement est débuté, au plus tôt durant la grossesse après le 1^{er} trimestre et au plus tard avant 24-26 SA. Un traitement antirétroviral postnatal est aussi proposé chez le nouveau-né par analogie à une prophylaxie post-exposition, sous la forme, dans les quatre premières semaines de vie, d'une monothérapie par l'AZT (Rétrovir®). Un renforcement de ce traitement postnatal peut être envisagé dans certaines situations : absence de traitement de la mère pendant la grossesse, charge virale élevée de la mère à l'accouchement, traitement de durée insuffisante de la mère, prématurité inférieure à 33 SA et charge virale supérieure à 500 copies/mL à l'accouchement, résistances [41,48].

Le traitement renforcé associe alors AZT, névirapine et 3TC (chez le nouveau-né alimenté). La surveillance du nouveau-né est très codifiée [49] avec une PCR à j3, un mois et trois mois ; deux PCR négatives en dehors de la période de prophylaxie permettent d'affirmer la non-contamination. La surveillance clinique et sérologique est poursuivie jusqu'à deux ans chez les enfants non contaminés. Ce traitement nécessite une surveillance biologique régulière : NFS en raison du risque d'anémie et de neutropénie lié à l'AZT et dosage de l'acide lactique – en raison du risque de toxicité mitochondriale associé aux inhibiteurs nucléosidiques de la *reverse transcriptase* comme l'AZT : chez les enfants non infectés mais qui avaient reçu un traitement préventif par les antirétroviraux, elle est de 0,26 % [50]. Cette toxicité amènera prochainement à remplacer l'AZT par une molécule comme la névirapine dont la bonne tolérance a bien été établie chez le nouveau-né dans le cadre de l'allaitement sécurisé chez les nouveau-nés allaités dans les pays aux ressources limitées (Chapitre 16).

La dose unitaire d'AZT est de 2 mg/kg per os (ou 1,5 mg/kg par voie IV) les 15 premiers jours et de 4 mg/kg per os les 15 jours suivants ; elle est administrée toutes les 12 heures. Chez les prématurés de poids de naissance inférieur à 1000 g, la dose unitaire est de 0,5 mg/kg per os (ou de 0,3 mg/kg par voie IV), toutes les 12 heures. La durée totale du traitement est de quatre semaines. Le traitement est débuté entre H6 et H12 de vie. L'allaitement reste contre-indiqué chez les mères VIH positives, au moins dans les pays industrialisés. Dans les pays aux ressources limités, il est maintenu dans le cadre de l'allaitement sécurisé, sous couvert d'un traitement antirétroviral chez la mère (trithérapie) de préférence ou chez l'enfant (monothérapie de névirapine).

12.4.5 Conclusion

Malgré l'activité du traitement spécifique périnatal pour réduire la TME, la sérologie VIH ne fait toujours pas partie du bilan systématique prénatal en France mais est heureusement systématiquement proposée dans le cadre d'une stratégie large de dépistage dite *opt out*. Enfin, la découverte d'une sérologie VIH(+) chez la mère pendant la grossesse ou l'accouchement implique de vérifier l'absence de co-infection : tuberculose, syphilis, cytomégalovirus, hépatites B et C, herpès.

-
- Le contrôle de la virémie maternelle par les antirétroviraux permet de réduire le risque de transmission au nouveau-né à moins de 1 %.
 - L'allaitement maternel accroît la transmission du VIH et est donc contre-indiqué sauf dans les pays en voie de développement sous couvert d'un traitement antirétroviral.
 - Le traitement postnatal est arrêté après quatre semaines si les bilans séquentiels sont négatifs.
-

12.5 Hépatite B

12.5.1 Épidémiologie

En France, l'incidence est de 10 à 15 cas d'infections néonatales pour 100 000 naissances. La prévalence de la séropositivité est de 1 % au cours de la grossesse [51].

La sérologie par recherche d'antigène (ag) HBs est prélevée au début du 6^e mois. En cas de positivité, elle est complétée par une sérologie complète, antigènes et anticorps, HBs, HBc et HBe ainsi que par une charge virale (ADN VHB). Le taux de transmission varie de 20 à 100 %. Le risque pour un nouveau-né de développer une hépatite B est très élevé lorsque la mère est ag HBs(+) et ag HBe(+) lors du 3^e trimestre de la grossesse avec un risque de transmission de 90 % et un risque majeur d'évolution vers une forme chronique. Ce risque est plus limité si la mère est porteuse chronique d'ag HBs et ag HBe négative. Le profil maternel ag HBs(-) et anticorps anti-HBs(+) met le nouveau-né à l'abri du risque.

La contamination est essentiellement per-natale, ce qui explique l'efficacité d'un traitement postnatal immédiat. En l'absence de prévention, les conséquences d'une transmission du virus sont variables : infection inapparente se traduisant par une antigénémie transitoire suivie d'un titre élevé d'anticorps ; hépatite, rarement grave, exceptionnellement hépatite chronique avec cirrhose. Les mères migrantes d'Afrique noire ou d'Asie du Sud-Est, les toxicomanes, les prostituées et celles qui présentent une hépatite chronique sont les plus à risque de transmission pour leur nouveau-né.

12.5.2 Prévention

Elle repose, en France, sur la séro-vaccination combinant une injection IM de gammaglobulines spécifiques anti-HBs (Ivhebex[®], Immunoglobuline humaine de l'hépatite B LFB[®]), 100 U soit 2 mL, associée à la première dose de vaccin dans la cuisse controlatérale (EngérixB10[®], GenhevacB[®]). Cette première vaccination est complétée par deux doses de rappel à un mois et six mois. Chez le prématuré de moins de 32 semaines ou de poids de naissance inférieur à 2000 g, une dose vaccinale de rappel intermédiaire est nécessaire à deux mois. L'efficacité de cette prévention est évaluée par la recherche d'ag HBs et le titrage des anticorps anti-HBs à neuf mois puis, si possible, un à quatre mois après la dernière dose vaccinale [52].

12.6 Hépatites A et C

L'hépatite A maternelle se traduit par un ictère ou reste asymptomatique. L'hépatite n'a habituellement pas d'influence sur l'évolution de la grossesse ; toutefois, des formes maternelles sévères avec un taux accru d'accouchement prématuré ont été rapportées [53]. Le risque de TMF est très faible et est surtout observé si l'hépatite A survient dans les 15 jours qui précèdent l'accouchement ou dans le post-partum immédiat. Chez le nouveau-né, elle est le plus souvent asymptomatique. Il n'existe pas de traitement curatif ni préventif en dehors de la vaccination dont le caractère généralisé n'est pas recommandé.

L'hépatite C évolue, chez l'adulte, vers une hépatite chronique dans 85 % des cas. La TMF est de 5 %, plus fréquente en cas de co-infection par le VIH ; l'amniocentèse pourrait être un facteur de risque. La contamination se fait en per-partum. Il n'existe pas de traitement préventif chez le nouveau-né, et les gestes invasifs sont donc à réduire au maximum [54]. Un contrôle négatif par deux PCR HCV dans les six premiers mois

élimine l'infection. L'hépatite C maternelle ne contre-indique pas l'allaitement en cas d'infection chronique maternelle.

12.7 Rubéole

Les infections rubéoleuses chez la femme enceinte et les rubéoles congénitales sont suivies, en France, depuis 1976 par le réseau RENARUB. De 1997 à 2006, 333 cas de rubéole maternelle ont été notifiés dont 36 % chez des multipares. L'incidence est passée, pendant cette période, de 11,9 à 0,4 pour 10 000 naissances vivantes. En parallèle, le taux d'incidence des rubéoles congénitales malformatives est passé de 1,1 à 1,0 pour 10 000 naissances vivantes de 1997 à 2000 ; il était nul en 2006 [55].

Le virus est transmis par voie hématogène lors de la primo-infection. En cas de ré-infection, la réplication virale est limitée à l'oropharynx et ne s'accompagne habituellement pas de virémie. Les conséquences de l'infection maternelle sont variables, fonction du caractère primaire, ou non, de l'infection et de l'âge gestationnel. Le risque malformatif existe dans les 18 premières semaines de la grossesse. Avant 12 semaines, l'infection entraîne une embryopathie et/ou une fausse couche dans 80–90 % des cas [56]. L'embryo-fœtopathie rubéolique associe un retard de croissance intra-utérin, une microcéphalie, une cataracte, une microphtalmie, une cardiopathie (hypoplasie de l'artère pulmonaire, canal artériel malformatif, coarctation de l'aorte), une surdité. Plus tardivement, la rubéole entraîne de façon variable, une hépatite avec ictère, une splénomégalie, un purpura avec thrombopénie, des anomalies des os longs, plus rarement une hyperthyroïdie, un diabète. Les lésions principales concernent le système nerveux central et sont secondaires à une encéphalite post-infectieuse à l'origine de séquelles neurosensorielles sévères [56,57]. La découverte anténatale de malformation(s), dans ce contexte d'infection rubéolique gravidique, justifie d'accepter une demande d'IMG.

La prévention repose sur la vaccination, sous forme combinée rubéole-rougeole-oreillons, avec une première injection à 12 mois (9 mois si vie en collectivité) et un rappel entre 16 et 18 mois [52]. La protection vaccinale n'est complète qu'après deux vaccinations. Pour les femmes qui viennent d'accoucher et dont la sérologie vaccinale est inconnue ou négative, la vaccination doit être pratiquée immédiatement après l'accouchement, si possible avant la sortie de maternité ou, sinon, dans les jours qui suivent.

12.8 Varicelle-zona

Chez la femme enceinte, la varicelle entraîne un risque de pneumonie varicelleuse de 5,2 % avec un taux de mortalité (41 %) trois fois plus important qu'en dehors de la grossesse. Le taux d'accouchement prématuré est de 40 %. Chez le fœtus, avant 24 semaines, elle peut entraîner une atteinte cutanée atrophique, une hypoplasie des membres, une atteinte oculaire (choriorétinite, cataracte) et/ou une atteinte neurologique

avec microcéphalie, atrophie corticale, hydrocéphalie, paralysie respiratoire [58]. Globalement, le risque de transmission est de 6 à 12 % et celui d'atteinte fœtale de 0,7 à 1,4 %. La contamination au cours du 3^e trimestre – en dehors de la période immédiatement périnatale – n'a habituellement pas d'expression clinique dans le premier mois ; toutefois, elle peut se manifester par un zona dans les deux premières années de vie. Inversement, une virémie maternelle dans les cinq jours qui précèdent ou les deux jours qui suivent l'accouchement – période de la virémie maternelle – risque d'entraîner une varicelle néonatale grave chez le nouveau-né, avec un taux de transmission de 25 %. La varicelle néonatale apparaît 14 jours (10–23 j) après la naissance. Elle est de gravité variable allant d'une éruption cutanée limitée à des lésions cutanées étendues avec pneumopathie [59]. Le diagnostic est clinique, confirmé par la PCR à partir des lésions cutanées.

La prévention repose sur les gammaglobulines spécifiques (Varitec®). Elles sont indiquées chez la future mère non immunisée dans les 96 heures suivant le contage. Chez le nouveau-né, la posologie est de 1 mL/kg IM ; elles sont indiquées en cas de naissance dans la période à haut risque de contamination, soit en cas d'éruption maternelle dans les cinq jours précédant ou les deux jours suivant l'accouchement. Elles sont disponibles, en France, après demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). L'acyclovir est utilisable chez la mère pendant la grossesse ; chez le nouveau-né, les indications de l'acyclovir ne sont pas établies malgré l'absence de toxicité et il n'est pas recommandé chez les enfants ayant une atteinte congénitale. En cas de varicelle néonatale symptomatique, l'acyclovir à la posologie de 60 mg/kg/j IV permet de réduire le risque d'extension et en particulier de pneumopathie [59] ; la forme orale n'est pas recommandée.

12.9 Parvovirus B19 [60]

Ce virus est responsable du mégalérythème. Il est transmis par voie respiratoire et le risque d'infection chez une femme enceinte exposée est de 8,4 %. L'incidence annuelle des infections à parvovirus B19 a été estimée à 1/400 grossesses. La virémie survient dans les deux jours et peut se prolonger pendant 7 à 12 jours. L'infection entraîne un syndrome fébrile pseudo-grippal, un mégalérythème et des arthralgies ; mais dans 25 % des cas, l'infection est asymptomatique. Elle peut être évoquée, en période anténatale, devant une anasarque non immune. En effet, le virus B19 inhibe les progéniteurs médullaires, induisant une anémie sévère et une thrombopénie. L'anémie est à l'origine d'une défaillance cardiaque fœtale responsable d'œdèmes, d'épanchements pleural et péricardique, d'ascite puis d'anasarque. Une myocardite est également possible. Le diagnostic d'anémie fœtale est évoqué devant l'accélération de la vitesse sanguine au niveau de l'artère cérébrale antérieure. Le risque de mort fœtale s'observe entre 4 et 12 semaines après l'infection maternelle. La confirmation étiologique repose sur la sérologie (IgG et IgM) et l'isolement du virus par PCR sur le liquide amniotique voire le sang fœtal. Le traitement repose sur les transfusions in utero qui permettent une survie de 60 à 80 %. À la naissance, le pronostic des nouveau-nés infectés est favorable mais justifie un bilan hématologique et une échocardiographie.

12.10 Papillomavirus

Ils sont responsables chez la mère de condylomes cervicaux mais les lésions ne sont pas toujours apparentes. Malgré une TMF de 20 à 30 %, le risque de papillomatose laryngée chez l'enfant est très faible et ne s'observe qu'avec les types 6 et 11 [61]. Cliniquement l'infection se révèle par une dysphonie souvent au-delà des premiers mois, voire plusieurs années. Son caractère prolongé implique une laryngoscopie qui révèle la tumeur. Le traitement local est difficile mais l'évolution à moyen/long terme peut être favorable. Une vaccination a été récemment recommandée chez les adolescentes pour prévenir le cancer du col utérin. Deux préparations commerciales sont disponibles, bi- et quadrivalentes.

12.11 Rougeole

Elle est exceptionnelle au cours de la grossesse. Le risque tératogène de ce virus n'a pas été démontré. La rougeole menace la mère qui développe une pneumopathie dans plus de 45 % des cas [62]. La rougeole est congénitale lorsque l'éruption apparaît dans les dix premiers jours de vie [63,64]. La gravité des symptômes varie d'une éruption transitoire à une évolution rapidement fatale, dans près de 30 % des cas, principalement en raison de l'atteinte respiratoire (pneumonie) ; cette évolution péjorative est plus fréquente chez le prématuré. Au plan curatif, il n'y a pas de traitement validé. Les gammaglobulines polyvalentes réduisent le risque de complication sévère chez le nouveau-né en fin de grossesse, et de rougeole en cas d'épidémie en maternité [65]. La ribavirine, en aérosol, a été utilisée chez l'immunodéprimé. La prévention repose sur la vaccination de la mère avant la grossesse. Enfin, les gammaglobulines polyvalentes sont recommandées pour les autres nouveau-nés lorsqu'une femme infectée par la rougeole accouche en maternité.

12.12 Oreillons

Ils n'entraînent habituellement pas de complications au cours de la grossesse en dehors d'une augmentation de fréquence des avortements en début de grossesse. La survenue chez le nouveau-né d'une méningite est exceptionnelle. Toutefois, leur responsabilité dans la fibroélastose endocardique a été évoquée [62,63].

12.13 Autres virus

De nombreux autres virus peuvent infecter le fœtus et le nouveau-né : entérovirus (coxsackie et échovirus), adénovirus, herpes type 6, virus de la méningite choriolympocytaire, virus d'Epstein-Barr. La grippe, dont l'évolution chez la mère peut être compliquée, bénéficie de la vaccination qui est possible pendant la grossesse et s'associe à une réduction de la morbidité maternelle et néonatale.

12.13.1 Dengue

Elle est due à un arbovirus transmis par des moustiques *Aedes*. Elle est endémique dans plus de 100 pays [66]. Une TMF est possible surtout chez les mères non immunisées. Le tableau clinique, chez le nouveau-né est celui d'un sepsis dont l'origine virale est confirmée par la sérologie et l'isolement du virus par RT-PCR. Malgré l'absence de traitement, l'évolution est favorable.

12.13.2 Chikungunya

C'est un arbovirus, récemment décrit à l'occasion de l'épidémie observée à l'île de la Réunion en 2005-2006 [67]. Les premiers signes cliniques chez le nouveau-né apparaissent entre j3 et j9 (moyenne j5) : fièvre, comportement algique, éruption, œdèmes périphériques. Au plan biologique, la thrombopénie est le signe le plus fréquent, associée à une lymphopénie, des troubles de l'hémostase et une atteinte hépatique. L'étiologie est confirmée par RT-PCR dans le LCR. Les complications sont fréquentes (39 %) : convulsions, syndrome hémorragique, troubles hémodynamiques associés à une atteinte myocardique et, parfois, des dilatations coronariennes. Le traitement est symptomatique.

Points forts

- Les conséquences neurosensorielles d'une foetopathie virale sont habituellement sévères.
- Le diagnostic prénatal est évoqué sur des signes indirects (l'imagerie foetale) et directs mais inconstants (la pathologie maternelle).
- L'isolement viral par PCR, moins dans le sang foetal que dans le liquide amniotique, confirme le diagnostic.
- La confrontation des données biologiques et d'imagerie permet d'évaluer les conséquences probables sur le fœtus afin d'en informer les parents.
- Certains virus sont accessibles à une chimiothérapie prénatale et/ou postnatale : VIH, hépatite B, herpès.
- Le contrôle de la virémie maternelle des mères VIH(+) réduit le risque de TME à moins de 1 %.
- Un traitement prolongé de l'herpès néonatal améliore le pronostic à moyen terme.
- Les indications des traitements antiviraux – en dehors du VIH et de l'herpès – restent encore mal définies, en particulier pour le cytomégalovirus (CMV).
- La sérovaccination anti-hépatite B à la naissance des nouveau-nés de mères infectées supprime le risque de TME.
- La double vaccination antirubéolique prévient le risque de TME.
- La rougeole pendant la grossesse est dangereuse pour la mère et l'enfant.

Infections virales postnatales

Les virus sont les agents les plus fréquemment responsables d'infections postnatales tardives primitives. Ne sont abordées dans ce chapitre que les spécificités symptomatiques et évolutives de la période néonatale.

12.14 Virus respiratoires

Les infections pulmonaires à révélation postnatale sont le plus souvent virales. Le virus respiratoire syncytial (VRS) est retrouvé dans 60 à 70 % des cas [68]. Les adénovirus, les métapneumovirus et les rhinovirus peuvent être également en cause. Leur caractère saisonnier – automne et hiver – est responsable, surtout dans les grandes villes, d'épidémies annuelles faisant des naissances hivernales des naissances à risque. Leur symptomatologie est dominée par un tableau de bronchiolite associant un encombrement respiratoire, une polypnée avec signes de lutte, rarement une toux et peu ou pas de fièvre. Cette atteinte distale, témoin de l'inflammation des petites bronchioles par le virus, peut être remplacée par une atteinte broncho-alvéolaire réalisant, au maximum, un œdème pulmonaire avec râles crépitants pouvant justifier une ventilation artificielle avec pression expiratoire positive. À la phase initiale, le risque d'apnées centrales est élevé, et justifie de garder ces nouveau-nés en hospitalisation pendant quelques jours, même en l'absence de signe de gravité.

Les formes hypoxémiantes nécessitent le recours à l'oxygénothérapie en ventilation spontanée (lunettes) voire à la ventilation artificielle, invasive ou, surtout, non invasive ; cette dernière, qui s'est développée ces cinq dernières années, permet d'éviter l'intubation. Des localisations extrapulmonaires peuvent être associées, en particulier myocardiques (troubles du rythme) et neurologiques (encéphalite). Le traitement, comme chez le nourrisson, repose sur la kinésithérapie respiratoire, éventuellement associée à l'oxygène par « lunettes ». Une co-infection bactérienne (pneumocoque, *Haemophilus*) est retrouvée dans 30 % des cas, ce qui explique le recours fréquent, guidé par la culture quantitative de la flore pharyngée, à une antibiothérapie par amoxicilline associée ou non à l'acide clavulanique (ou céphalosporine 3 type ceftriaxone par voie IV lorsqu'est suspecté un *Haemophilus*). La prévention, au domicile, est difficile et repose sur l'information parentale qui précise les risques élevés de transmission virale à la fois par les gouttelettes salivaires et les mains. Le lavage des mains lors des soins et le port d'un masque en cas d'atteinte respiratoire réduisent le risque d'infection à VRS. L'administration de gammaglobulines spécifiques (Synagis®), coûteuses et dont l'efficacité est partielle (55 %) [69], a été récemment remise en cause [70]. Elle est réservée à l'ancien prématuré de moins de 32 semaines, aux nourrissons de moins de deux ans et porteurs d'une bronchodysplasie ou d'une cardiopathie congénitale.

Les rhinovirus peuvent être responsables d'infections respiratoires sévères chez les prématurés, en particulier au cours d'endémies dans les services de néonatalogie [71]. La grippe peut être responsable d'infections communautaires et nosocomiales, en particulier chez les prématurés hospitalisés au cours de la pandémie de virus H1N1 [72].

12.15 Virus digestifs

12.15.1 Les rotavirus

Ce sont les agents le plus habituellement responsables de diarrhée chez le nouveau-né, comme chez les nourrissons [73]. Toutefois, les astrovirus et les adénovirus peuvent être en cause, en particulier chez les prématurés hospitalisés [74,75] et dans des cas

groupés d'entérocolite [76]. Ils sont responsables de diarrhées soit communautaires, survenant par épidémies hiverno-printanières, soit nosocomiales [74]. Les troubles digestifs sont habituellement peu sévères : diarrhée aqueuse, sans glaires ni sang et parfois associée à des vomissements, peu ou non fébriles mais pouvant se compliquer de déshydratation sévère chez le nouveau-né. Les techniques enzymologiques par immunofluorescence (rotavirus, adénovirus) permettent un diagnostic fiable et rapide dont l'intérêt est surtout épidémiologique. Le portage asymptomatique entraîne un risque de transmission croisée identique à celui des patients infectés et ces enfants doivent donc bénéficier également d'un isolement et de mesures préventives : port de gants, lavage de mains et blouse dédiée.

Le traitement est symptomatique et vise à compenser la perte de poids et donc prévenir la déshydratation par des solutés de réhydratation orale. Le racécadotril (Tiorfan®) réduit la fréquence de selles mais est insuffisant seul ; il est utilisé à partir de l'âge d'un mois. La réalimentation est rapide mais progressive. Une vaccination orale est disponible mais n'est pas débutée avant l'âge de six semaines.

12.15.2 Les entérovirus

Ils sont responsables, surtout au printemps et à l'automne, d'infections fébriles associées dans 70 % des cas à une méningite [77,78]. Le début est précoce, j5, témoignant d'une contamination familiale précoce et répétée, mais peut être décalé pendant tout le premier mois. Elles se révèlent par de la fièvre (93 % des cas), une irritabilité (66 %), un refus des biberons (55 %), des troubles respiratoires (21 %), une diarrhée (17 %) ; un exanthème maculeux est souvent associé à des œdèmes des extrémités. Le bilan biologique est le plus souvent normal mais une augmentation des transaminases est observée dans 21 % des cas. Le syndrome inflammatoire est modéré mais l'augmentation de la CRP est parfois très élevée, supérieure à 80 mg/L. La procalcitonine, habituellement normale, peut être également augmentée. La fièvre justifie de compléter le bilan infectieux par une ponction lombaire qui révèle une méningite lymphocytaire impliquant d'éliminer une infection herpétique débutante. Le LCR est anormal dans 90 % des cas, avec une réaction cellulaire parfois très élevée, supérieure à 1000 cellules/mm³ [79]. Une augmentation de la bilirubine, une hyperleucocytose sanguine sont également possibles. Une atteinte pulmonaire existe dans 38 % des cas [77,78]. Le diagnostic étiologique est rapide grâce à la PCR spécifique, dans le LCR et dans le sang. Leur évolution est spontanément favorable et le traitement est symptomatique. D'exceptionnelles formes graves (méningo-encéphalite, myocardite [80]) peuvent faire discuter une chimiothérapie antivirale par le pléconaril (5mg/kg \times 1 à 3/j [81]), non disponible en France, ou les immunoglobulines polyvalentes.

Points forts

- Les virus respiratoires, en particulier le VRS, entraînent dans les premières semaines de vie, des risques d'apnées centrales.
- La gravité des virus digestifs chez le nouveau-né est variable, de l'infection asymptomatique à la déshydratation sévère.

- Les infections virales sont transmises par contact (salive, mains) et donc accessibles à une prévention.
- Les entérovirus sont responsables de méningites d'évolution bénigne mais qui peuvent s'associer à des atteintes sévères à type de myocardite ou de méningo-encéphalite.

Conclusion

Le diagnostic et la prise en charge des infections virales congénitales ont été transformés par les progrès de l'imagerie prénatale, permettant d'orienter le diagnostic étiologique par la recherche du virus dans le liquide amniotique et, éventuellement, le sang fœtal. Ces examens permettent habituellement une évaluation pronostique. Les conséquences chez le fœtus et chez le nouveau-né sont très variables allant de l'absence de contamination à l'infection asymptomatique et à l'embryo-fœtopathie associant aux atteintes somatiques des lésions neurosensorielles à l'origine d'handicap(s) grave(s). La prévention est une phase essentielle, en particulier avant la grossesse.

La prévention de l'infection à VIH par un traitement antiviral périnatal a permis de baisser le taux d'infection chez le nouveau-né de 20 % à moins de 0,5 %. Le traitement par l'acyclovir des infections néonatales herpétiques n'est efficace que si la phase aiguë de 15 à 21 jours par voie IV est relayée par un traitement per os pendant au moins six mois dans les formes neurologiques et systémiques. La place de la chimiothérapie par le ganciclovir contre le cytomegalovirus reste à définir ; elle n'est pas contestable dans les atteintes ophtalmiques et vitales (pneumopathie) mais il n'y a pas encore de consensus ni pour les autres localisations ni, à visée préventive, pour réduire le risque de surdité chez le nouveau-né asymptomatique. Toutefois, la corrélation entre la charge virale, dans les premiers jours de vie, et le risque de séquelles neurosensorielles apporte une aide précieuse dans le choix thérapeutique.

Les infections virales postnatales sont fréquentes ; elles se démarquent chez le nouveau-né, en particulier pour les virus respiratoires, par une symptomatologie initiale souvent plus sévère que chez le nourrisson. Leur évolution est, sous traitement symptomatique, en règle générale favorable mais des formes graves sont rapportées chez le nouveau-né.

Références

- [1] Aujuard Y. Modalités des traitements locaux et généraux, médicamenteux ou non, dans la prise en charge du nouveau-né suspect d'être infecté/contaminé par HSV1/HSV2. *Ann Dermatol Venerol* 2002;129(4 Pt 2):655–6.
- [2] Guttierrez KM, Whitley RJ, Arvin AM. Herpes simplex virus infection. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, editors. *Infections diseases of the fetus and the newborn infant*. 7th ed. Elsevier Saunders ed; 2011, p. 813–33.
- [3] Anzivino E, Fioriti D, Mischitelli M, Bellizzi A. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virology J* 2009;6:40.

- [4] Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Safety and efficacy of high dose of intravenous acyclovir on the management of neonatal Herpes simplex virus infection. *Pediatrics* 2001;108:230–8.
- [5] Kimberlin DW, Lakeman FD, Arvin AM, et al. Application of the Polymerase Chain Reaction to the diagnosis and management of neonatal Herpes simplex virus disease. *J Infect Dis* 1996;174:1162–7.
- [6] Pinninti SG, Kimberlin DW. Management of neonatal Herpes simplex virus infection and exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99: F1–5.
- [7] Kimberlin DW, Baley J. Committee on Infectious Diseases and Committee on fetus and newborn. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital Herpes lesions. *Pediatrics* 2013;131:e635–46.
- [8] Mejias A, Bustos R, Ardura MI, et al. Persistence of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid of neonates with herpes simplex virus encephalitis. *J Perinatol* 2009;29:290–6.
- [9] Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal Herpes. *N Engl J Med* 2011;365:1284–92.
- [10] Tiffany KF, Benjamin DK, Palasanthiran P, et al. Improved neurodevelopmental outcomes following long-term high-dose oral acyclovir therapy in infants with central nervous system and disseminated Herpes simplex disease. *J Perinatol* 2005;25:156–61.
- [11] Kimura H, Futamura M, Ito Y, et al. Relapse of neonatal herpes simplex virus infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F483–486.
- [12] Tod M, Lokiec F, Bidault R, et al. Pharmacokinetics of oral acyclovir in neonates and in infants: a population analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:150–7.
- [13] Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:680–715.
- [14] Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, et al. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:86–102.
- [15] Jim WT, Shu CH, Chiu NC, et al. High cytomegalovirus load and prolonged excretion in breast milk increase risk for viral acquisition by very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:891–4.
- [16] Hamele M, Flanagan R, Loomis CA, et al. Severe morbidity and mortality with breast milk associated with cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:84–6.
- [17] Amir J, Schwarz M, Levy I, et al. Is lenticonstriated vasculopathy a sign of central nervous system insult in infants with congenital CMV infection? *Arch Dis Child* 2011;96:846–50.
- [18] Brayer C, Bony C, Salles M, et al. Dysplasie bronchopulmonaire et pneumopathie à cytomégalo­virus. *Arch Pediatr* 2004;11:223–5.
- [19] Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon LJ, et al. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. *Clin Infect Dis* 2013;56:1428–35.
- [20] Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006;117:e76–83.
- [21] Forner G, Abate D, Mengoli C, et al. High cytomegalovirus DNAemia predicts CMV sequelae in asymptomatic congenitally infected newborns born to women with primary infection during pregnancy. *J Infect Dis* 2015;212:67–71.
- [22] Foulon I, Naessens A, Foulon W, et al. A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2008;153:84–8.
- [23] Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005;353:1350–62.

- [24] Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med* 2014;370:1316–26.
- [25] Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007;114:1113–21.
- [26] Hu JT, Chen PY, Xie ZD, et al. Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in newborn infants: a meta-analysis. *Evidence-based Medicine* 2010;12:35–9.
- [27] Aujard Y. Infections congénitales à cytomégalo­virus. Place du ganciclovir chez le nouveau-né. *Arch Pédiatr* 2014;21:121–4.
- [28] Shoji K, Ito N, Ito Y, et al. Is a 6-week course of ganciclovir therapy effective for chorio-retinitis in infants with congenital cytomegalovirus infection? *J Pediatr* 2010;157:331–3.
- [29] Vancikowa Z, Kucerova T, Pelikan L, et al. Perinatal cytomegalovirus hepatitis: to treat or not to treat with ganciclovir. *J Paediatr Child Health* 2004;40:444–8.
- [30] Kimberlin DW, Lin C-L, Sanchez P, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:16–25.
- [31] Faqi AS, Merker HJ, Cahhoud I. Ganciclovir induces reproductive hazards in male rats after short term exposure. *Hum Exp Toxicol* 1997;16:505–11.
- [32] Wutzler P, Thust R. Genetic risks of antiviral nucleoside analogues- a survey. *Antivir Res* 2001;49:55–74.
- [33] Kimberlin DW, Acosta EP, Sanchez PL, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 2008;197:836–45.
- [34] Amir J, Wolf DG, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term valganciclovir. *Eur J Pediatr* 2010;169:1061–7.
- [35] Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015;372:933–43.
- [36] Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:1005–70.
- [37] Warszawski J, Tubiana R, Le Chanadec J, et al. Transmission mère-enfant du VIH en France : l'impact majeur des stratégies de prévention. Résultats de l'enquête périnatale française ANRS-EPF. *Bull Epidemiol Hebd* 2008;14–15: 98–102.
- [38] Fowler MG, Gable AR, Lampe MA, et al. Perinatal HIV and its prevention: progress toward an HIV-free generation. *Clin Perinatol* 2010;37:699–720.
- [39] Read JS. Prevention of mother-to-child transmission of HIV: antiretroviral strategies. *Clin Perinatol* 2010;37:765–76.
- [40] Volmink J, Siegfried NL, Van der Merwe L, Brocklehurst P. Antiretroviral for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Data Base Syst Rev* 2007;24. CD003510.
- [41] Morlat P, et le groupe d'experts. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. www.cns.sante.fr/spip.php?article48.
- [42] Robinson LGE, Fernandez AD. Clinical care of the exposed infants to HIV-infected mothers. *Clin Perinatol* 2010;37:863–72.
- [43] Mirpuri J, Jain L. Issues of prematurity and HIV infection. *Clin Perinatol* 2010;37: 867–906.
- [44] Kourtis AP, Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV: pathogenesis, mechanisms and pathways. *Clin Perinatol* 2010;37:721–38.

- [45] Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *Am J Epidemiol* 1995;142:1330–7.
- [46] Mandelbrot L, Burgard M, Teglas JP, et al. Frequent detection of HIV-1 in the gastric aspirates of neonates born to HIV-infected mothers. *Aids* 1999;13:2143–9.
- [47] Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992;340(8819):585–8.
- [48] Shetty AK, Maladonado YA. Human immunodeficiency virus/Acquired immunodeficiency syndrome in the infant. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, editors. *Infections diseases of the fetus and the newborn infant*. 7th ed. Elsevier Saunders ed; 2011, p. 622–60.
- [49] King SM, American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS, American Academy of Pediatrics Infectious Diseases and Immunization Committee. Evaluation and treatment of the human immunodeficiency virus-1-exposed infant. *Pediatrics* 2004;114:497–505.
- [50] Barret B, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV1 exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003;17:1769–85.
- [51] Connell LE, Salihu HM, Salemi JL, et al. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcome. *Liver Int* 2011;31:1163–70.
- [52] Comité Technique des Vaccinations. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales selon l'avis du Haut Conseil de santé publique. *Bull Epidemiol Hebd* 2013;14–15:129–58.
- [53] Elinave E, Ben-Doz IZ, Shapira Y, et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology* 2006;130:1129–34.
- [54] Rac MW, Sheffield JS. Prevention and management of viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41:573–92.
- [55] Parent du Chatelet I, Bouraoui L, Grangeos-Keros L, et al. Bilan de 10 années de surveillance des infections rubéoleuses pendant la grossesse à travers le réseau de laboratoires RENARUB en France métropolitaine 1997-2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2008;14–15:102–6.
- [56] Morice A, Ulluo-Guttierez R, Avila-Aguero ML. Congenital rubella syndrome: progress and future challenges. *Expert Rev Vaccines* 2009;8:823–31.
- [57] Reef SE, Strebel P, Dabbagh A, et al. Progress toward control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome-worldwide 2009. *J Infect Dis* 2011;204(Suppl 1): S24–7.
- [58] Smith CK, Arvin AM. Varicella in the fetus and newborn. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:209–17.
- [59] Sauerbrei A, Wutzler P. Neonatal varicella. *J Perinatol* 2001;21:545–9.
- [60] Ramirez MM, Mastrobattista JM. Diagnosis and management of Human parvovirus B19 infection. *Clin Perinatol* 2005;32:697–704.
- [61] Syjvanen S. Current concepts on human papillomavirus in children. *APMIS* 2010;118:494–502.
- [62] White SJ, Boldt KL, Holditch SJ, et al. Measles, mumps, and rubella. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:550–9.
- [63] Gershon AA, Chickenpox, measles and mumps. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, editors. *Infections diseases of the fetus and the newborn infant*. 7th ed. Elsevier Saunders ed; 2011, p. 661–705.

- [64] Ohji G, Satoh H, Sato H, et al. Congenital measles caused by transplacental infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:166–7.
- [65] Charlier C, Hourrier S, Leruez-Ville M, et al. Polyvalent immunoglobulins in neonates after perinatal exposure to measles: benefits and long-term tolerance of immunoglobulins. *J Infect* 2015;71:131–4.
- [66] Phongsamart W, Yoksans, Vanaprapa N, Chokephaibulkit K. Dengue virus infection in late pregnancy and transmission to the infants. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:500–4.
- [67] Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, et al. Mother-to-child transmission of Chickungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:811–5.
- [68] Krilov LR. Respiratory syncytial virus disease: update on management and prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:1371–80.
- [69] Groothuis JR, Hoopes JM, Hemming VG. Prevention of severe respiratory syncytial virus-related illness. II: Immunoprophylaxis. *Adv Ther* 2011;28:110–25.
- [70] Embleton ND, Harkensee C, Mckean MC. Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F286–9.
- [71] Miller EK, Bugna J, Libster R, et al. Human rhinoviruses in severe respiratory disease in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2012;129:e60–7.
- [72] Vij NK, Stryker CC, Eesper FP, et al. Influenza A/H1N1/09-10 infections in a NICU during the 2009-2010 H1N1 pandemic. *Pediatrics* 2011;128:e1297–301.
- [73] O’Ryan ML, Nataro JP, Cleary TG, et al. Microorganisms responsible for neonatal diarrhea. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, editors. *Infections diseases of the fetus and the newborn infant*. 7th ed. Elsevier Saunders ed; 2011, p. 359–418.
- [74] Baggi S, Eis-Hubinger AM, Yassin AF, et al. Clinical characteristics of viral intestinal infection in preterm and term neonates. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 2010;29:1079–84.
- [75] Siranavin S, Techasaensiri C, Nuntarumit P, et al. Neonatal astrovirus gastroenteritis during an inborn nursery outbreak. *J Hosp Infect* 2006;64:196–7.
- [76] Baggi S, Eis-Hubinger AM, Franz AR, et al. Detection of astrovirus in premature infants with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:348–50.
- [77] Abzug MJ, Levin MJ, Rotbart HA. Profile of enterovirus disease in the first two weeks of life. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:820–4.
- [78] Lee TC, Guo HR, Su HJ, et al. Diseases caused by Enterovirus 71 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:904–10.
- [79] Desmond RA, Accortt NA, Talley L, et al. Enteroviral meningitis: natural history and outcome of pleconaril therapy. *Antimicrob Ag Chemother* 2006;50:2409–14.
- [80] Krogstad P, Hammon R, Halmon N, Whitton L. Fatal neonatal myocarditis caused by recombinant human enterovirus-B variant. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:668–9.
- [81] Abzug MJ, Cloud G, Bradley J, et al. Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:335–40.

Infections parasitaires

Toxoplasmose, maladie de Chagas, paludisme

13

Parasitic infections in newborn

Toxoplasmosis, Chagas' disease, malaria

François Kieffer^a, Marie-Claude Bottineau^b

^aService de néonatalogie, hôpital Trousseau, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75012 Paris, France

^bPédiatre néonatalogiste, santé publique et médecine tropicale, coordinateur du groupe de travail international de Médecins sans Frontières, département médical de MSF Suisse, 7 rue de Lausanne, 1202 Genève, Suisse
mail : francois.kieffer@trs.aphp.fr, Marie-Claude.BOTTINEAU@geneva.msf.org

Résumé

La toxoplasmose congénitale (TC) résulte d'une transmission verticale de la mère au fœtus du parasite *Toxoplasma gondii* après une primo-infection maternelle. La prévalence des nouveaux cas de TC est proche de 3,5 pour 10 000 naissances vivantes. Le risque d'atteinte fœtale est d'autant plus élevé que le terme est avancé ; inversement, le risque d'infection sévère décroît avec le terme. Devant une séroconversion maternelle, un traitement par spiramycine est débuté pour réduire le risque de transmission materno-fœtale. Le diagnostic biologique de l'infection fœtale repose sur la positivité de la PCR dans le liquide amniotique. Un traitement associant de la sulfadiazine ou de la sulfadoxine et de la pyriméthamine est donné en continu jusqu'à l'accouchement. En postnatal, le traitement postnatal des TC associe un sulfamide et de la pyriméthamine pendant plusieurs mois. Il n'élimine pas le risque de survenue d'une chorioretinite. La maladie de Chagas est une trypanosomiase endémique en Amérique du Sud mais est observée de façon croissante en Amérique du Nord et en Europe. La transmission verticale est le plus souvent observée chez des femmes asymptomatiques, infectées de façon chronique. Le taux de transmission est d'un peu moins de 5 %, plus élevé dans les pays où *Trypanosoma cruzi* est endémique. L'infection congénitale peut être asymptomatique à la naissance ou peut avoir une symptomatologie aspécifique de fœtopathie évolutive. Le traitement permet de guérir plus de 90 % des infections congénitales s'il est donné dans la première année de vie. Le paludisme néonatal est surtout secondaire à une infection à *Plasmodium falciparum*. C'est une infection émergente possiblement facilitée par une infection maternelle à VIH. Les signes cliniques du paludisme néonatal sont peu sensibles et non spécifiques. Les antécédents maternels sont inconstants. En zone d'endémie, il faut y penser et en faire le bilan devant tout nouveau-né symptomatique. À cet âge, la référence reste le frottis sanguin et la goutte épaisse. Sur le plan thérapeutique, l'artémisinine et ses dérivés ont remplacé la quinine.

Mots clés : *Toxoplasma gondii* ; Fœtopathie ; Chorioretinite ; Pyriméthamine ; Sulfamides ; Maladie de Chagas ; Paludisme ; Nouveau-nés ; Frottis et goutte épaisse ; Artémisinine

Abstract

Neonatal parasitic infections are rare in France except for toxoplasmosis. Primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy can be transmitted to the fetus. With a number of cases less than 300 per year, the prevalence of congenital toxoplasmosis is 3.5 per 10,000 live births in France. Frequency of congenital transmission increases with the date of maternal infection. Conversely, the risk of severe fetal infection decreases with gestational age: late maternal infections usually result in asymptomatic newborns. Spiramycin is started after diagnosis of a maternal seroconversion to reduce the risk of mother-to-child transmission. The biological diagnosis of fetal infection is performed by PCR on amniotic fluid. If PCR is positive, spiramycin is changed to an association of sulfonamide and pyrimethamine until childbirth. Postnatal treatment of congenital toxoplasmosis combines sulfadiazine or sulfadoxine and pyrimethamine for several months. Despite pre- and postnatal treatment, chorioretinitis can develop several months or years later until adulthood. Neonatal malaria is essentially due to *Plasmodium falciparum*. It is an emerging infection possibly facilitated by mother HIV infection. Clinical manifestations of neonatal malaria infection have poor sensitivity and are not specific. Maternal background is inconstant. In front of any symptomatic neonate in endemic areas, it is crucial to think about it and to realize biological screening. For neonates, biological gold standard is still thin and thick blood films/smear. Regarding neonatal malaria treatment with artemisinin and its derivatives have replaced quinine.

Keywords: *Toxoplasma gondii*; Fetopathy; Retinochorionitis; Pyrimethamine; Sulphonamides; Chagas' disease; Malaria; Neonates; Thin and thick blood smear; Artemisinin

Toxoplasmose

François Kieffer

La toxoplasmose congénitale (TC) résulte le plus souvent d'une transmission verticale de la mère au fœtus après une primo-infection maternelle en cours de grossesse. Elle peut être à l'origine de lésions neurologiques et ophtalmologiques.

13.1 Agent pathogène

Toxoplasma gondii est un parasite unicellulaire qui a trois formes évolutives : tachyzoïtes, bradyzoïtes et oocystes. Les tachyzoïtes sont la forme activement répliquative intracellulaire aboutissant à la mort de la cellule hôte avec une invasion rapide des cellules voisines ; ils sont à l'origine des manifestations cliniques de la toxoplasmose. Les kystes sont l'aboutissement d'une série de multiplications asexuées de tachyzoïtes. Chacun est entouré d'une membrane épaisse et peut contenir jusqu'à un millier de bradyzoïtes morphologiquement identiques mais fonctionnellement différents (état quiescent) des tachyzoïtes. Ces kystes persistent principalement dans les neurones, les astrocytes, les cellules rétiennes et musculaires. Les bradyzoïtes restent

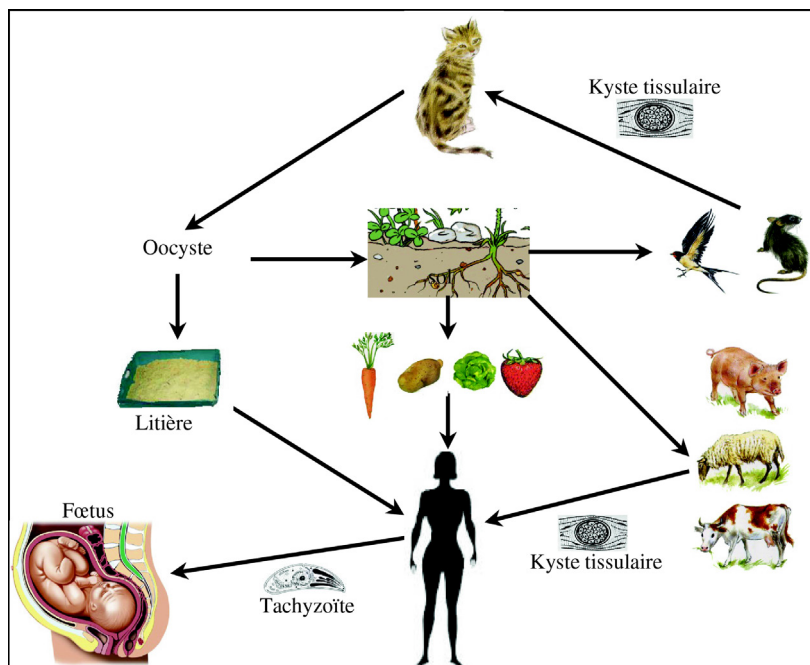


Figure 13.1 Cycle de *Toxoplasma gondii*.

Source : Extrait de : F. Kieffer, P. Thulliez, E. Yi-Gallimard, A. Tasseau, S. Romand, F. Jacquemard. Toxoplasmose congénitale. AKOS (Traité de Médecine). Elsevier. [8-0370]. © 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

vivants pendant des années et peuvent se retransformer en tachyzoïtes, expliquant les manifestations tardives des TC ou les réactivations chez des patients immunodéprimés. Les kystes sont résistants à l'acide chlorhydrique gastrique rendant possible la contamination à partir de viande peu cuite. Les oocystes sont issus d'une multiplication sexuée qui n'intervient que dans l'épithélium intestinal de félinés comme les chats (hôtes définitifs). L'excrétion des oocystes dans les fèces d'un chat a lieu trois à dix jours après sa primo-infection et dure deux à trois semaines. Les oocystes peuvent rester infectants pendant plusieurs années dans le sol et sont à l'origine de contamination humaine par ingestion de légumes souillés (Figure 13.1).

Trois génotypes principaux de *T. gondii* ont été isolés (types I, II et III). Le type II représente plus de 80 % des souches isolées dans les TC en France et a été identifié dans des formes létales et sévères et dans des formes bénignes, voire asymptomatiques. Le type I est habituellement associé à des formes sévères.

13.2 Épidémiologie

Les TC surviennent de façon quasi exclusive après une primo-infection maternelle pendant la grossesse avec une transmission hématogène transplacentaire. Les cas d'infection congénitale chez des femmes immunisées antérieurement à la grossesse et

sans déficit immunitaire restent anecdotiques. Des transmissions verticales secondaires à des réactivations sont observées chez des femmes enceintes sévèrement immunodéprimées infectées par le VIH, même si le risque est faible [1].

La séroprévalence de la toxoplasmose, chez les femmes venant d'accoucher, diminue régulièrement en France, comme dans tous les pays occidentaux : plus de 80 % dans les années 1960, 54,3 % en 1995, 36,7 % en 2010, avec des projections à 26,9 % en 2020 [2]. Cette baisse est due à une exposition moindre des chats (alimentation par croquettes ou par conserves), mais aussi humaine avec une part croissante de viande issue d'animaux d'élevage industriel (comme le porc) et de viande congelée. Enfin, les cultures maraîchères actuelles (sous serre, sur film plastique) limitent les contacts avec les oocystes. Les facteurs de risque d'infection chez la femme enceinte sont la consommation de viandes d'agneau/mouton ou de bœuf mal cuites, une mauvaise hygiène pour le lavage des mains et les instruments de cuisine ainsi que la consommation de crudités hors du domicile. De 250 à 300 cas de TC sont enregistrés chaque année en France, soit 0,3 à 0,35 pour 1000 naissances.

13.3 Prévention

La prévention primaire consiste – chez les femmes enceintes non immunisées – à ne manger que de la viande bien cuite ou ayant été congelée, à éviter les contacts avec la terre et les chats et à laver soigneusement les légumes. La symptomatologie clinique de l'infection maternelle étant peu spécifique, un dépistage des femmes séronégatives en début de grossesse et leur suivi sérologique mensuel jusqu'à l'accouchement ont été mis en place en France depuis 1978.

13.4 Risques et conséquences d'une infection fœtale

Après une primo-infection maternelle, le risque de contamination fœtale est d'autant plus élevé que le terme est avancé. Les infections acquises pendant le premier trimestre peuvent être à l'origine d'une fœtopathie sévère disséminée avec hydrocéphalie, calcifications cérébrales, abcès cérébraux, ascite... pouvant évoluer vers une mort fœtale in utero. Inversement, le risque qu'une infection fœtale soit symptomatique décroît avec le terme (Tableau 13.1) et les infections du troisième trimestre sont le plus souvent asymptomatiques à la naissance.

Tableau 13.1 Toxoplasmose. Risque de transmission materno-fœtale (TMF) et d'infection symptomatique en fonction du terme lors de l'infection maternelle

Terme lors de l'infection maternelle	TMF	Risque d'infection symptomatique avant l'âge de 3 ans
13 SA	6 % [3–9] ^a	61 % [34–85] ^a
26 SA	40 % [33–47] ^a	25 % [18–33] ^a
36 SA	72 % [60–81] ^a	9 % [4–17] ^a

^a Intervalle de confiance à 95 %.
D'après Dunn et al. [5].

13.5 Diagnostic prénatal

13.5.1 Diagnostic de l'infection maternelle

Le diagnostic de primo-infection maternelle est facile devant une séroconversion (synthèse d'IgG et d'IgM avec une sérologie antérieure négative). Une détection isolée d'IgM nécessite un contrôle deux à trois semaines plus tard, puisqu'elle peut correspondre à une primo-infection débutante comme à une réaction non spécifique (faux positif). Seule la synthèse d'IgG permet d'affirmer une séroconversion. Le diagnostic est plus difficile lorsque la première sérologie met en évidence à la fois des IgG et des IgM, ce qui peut correspondre à une infection récente, comme à la persistance tardive d'IgM jusqu'à plus d'un an après une primo-infection. Ce sont la cinétique des IgG sur deux prélèvements successifs et les techniques d'avidité des IgG qui permettent d'estimer la date de l'infection maternelle : des titres d'IgG stables permettent d'affirmer que la séroconversion date de plus de deux mois avant le premier sérum et une avidité élevée qu'elle date de plus de quatre mois.

13.5.2 Diagnostic de l'infection fœtale

13.5.2.1 Diagnostic échographique

Dans deux tiers des cas, la surveillance échographique mensuelle recommandée est normale (formes asymptomatiques). Les formes symptomatiques s'observent surtout dans les infections de la première moitié de la grossesse. Les signes les plus caractéristiques sont des lésions cérébrales : lésions hyperéchogènes, intraparenchymateuses ou périventriculaires de quelques millimètres de diamètre. Elles peuvent être associées à une dilatation ventriculaire, habituellement symétrique et de progression rapide qui s'associe à un mauvais pronostic neurologique à long terme. Les autres signes échographiques sont moins spécifiques : hyperéchogénicités digestives, hépatomégalie, ascite, épanchement pleural, augmentation de l'épaisseur du placenta. Échographie et IRM fœtales sont bien corrélées, ce qui permet de ne pas avoir recours systématiquement à l'IRM (Figure 13.2).

13.5.2.2 Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique est effectué par une amniocentèse, à partir de 18 semaines d'aménorrhée (SA) et au moins quatre semaines après la date présumée de l'infection maternelle. La recherche d'ADN du parasite est effectuée par PCR en temps réel sur le liquide amniotique ; sa spécificité est de 100 % et sa sensibilité de 93 % ; elle permet d'affirmer l'infection fœtale.

13.6 Traitement prénatal

Devant une séroconversion maternelle, un traitement par spiramycine neuf millions d'unités par jour en trois prises, est débuté systématiquement en France pour réduire le risque de transmission materno-fœtale (TMF). Il est justifié par le délai variable

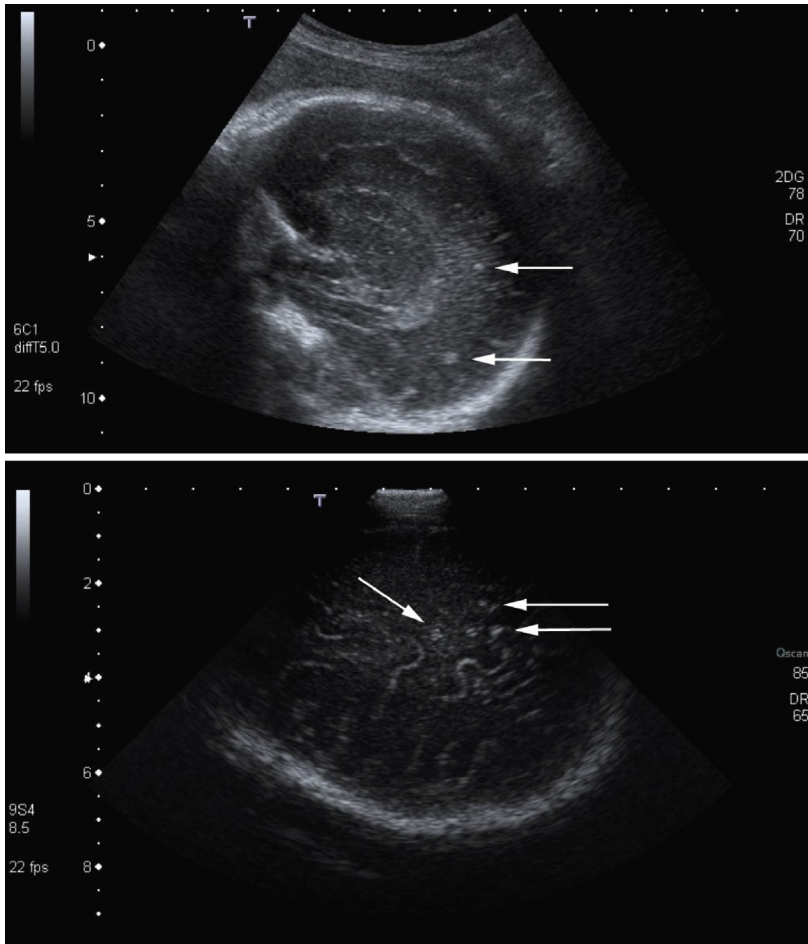


Figure 13.2 Échographie fœtale. Kystes toxoplasmiques cérébraux.

entre la parasitémie maternelle et l'infection fœtale mais ne prévient donc pas toutes les infections fœtales. De plus, la spiramycine n'est que parasitostatique sur les tachyzoïtes et les CMI ne sont atteintes dans le placenta qu'après un délai de plusieurs jours. La diminution du risque de transmission du parasite par la spiramycine n'a pas été étayée par des études à la méthodologie rigoureuse et son intérêt est aujourd'hui débattu [3]. Lorsque la PCR sur le liquide amniotique est négative, le maintien du traitement par spiramycine jusqu'à l'accouchement est justifié par la possibilité d'une infection fœtale retardée.

Si la PCR est positive dans le liquide amniotique, un traitement associant un sulfamide (sulfadiazine ou sulfadoxine) et de la pyriméthamine est instauré jusqu'à l'accouchement. Ces molécules inhibent la synthèse de l'acide folique de façon synergique et sont parasitocides sur les tachyzoïtes, réduisant le risque d'infection symptomatique. Elles nécessitent une surveillance hématologique régulière et un apport

complémentaire en acide folinique. Les infections fœtales consécutives à une primo-infection maternelle du premier trimestre nécessitent une surveillance échographique renforcée (une à deux fois par mois), près de la moitié d'entre elles évoluant vers des lésions cérébrales sévères qui justifient d'accepter une demande d'interruption de la grossesse. En revanche, le pronostic des infections fœtales acquises au premier trimestre mais avec des échographies anténatales normales est bon : à long terme, près de 80 % restent asymptomatiques [4].

Dans les séroconversions des deux derniers mois de la grossesse, un traitement associant d'emblée un sulfamide à la pyriméthamine peut être effectué sans amniocentèse en raison du risque élevé de transmission. Si elle est effectuée, une PCR positive permet d'affirmer que l'enfant est infecté et de poursuivre le traitement sans interruption après la naissance.

13.7 Diagnostic postnatal

13.7.1 Diagnostic clinique et imagerie

L'examen clinique est le plus souvent normal, 80 à 90 % des enfants atteints d'une TC étant asymptomatiques à la naissance [5]. Il n'y a pas d'association entre TC et retard de croissance intra-utérine. Les signes cliniques peuvent être des signes non spécifiques de fœtopathie généralisée évolutive (hépatomégalie, splénomégalie, ictère, rash cutané, myocardite, détresse respiratoire, purpura thrombopénique, anémie...) ou témoigner de séquelle neurologique (microcéphalie, hydrocéphalie, convulsions...) [6].

L'examen ophtalmologique est idéalement réalisé par ophtalmoscopie indirecte et le résultat reporté sur un schéma standardisé. La lésion ophtalmologique caractéristique de la toxoplasmose est une choriorétinite focale, arrondie, dont le diamètre est mesuré en référence à celui de la papille optique ; les petites lésions mesurent d'un demi à 5 à 6 diamètres papillaires. Les choriorétinites actives ont un aspect blanc crémeux et se pigmentent lors de la cicatrisation. Elles sont responsables d'une amputation du champ visuel correspondant à leur taille ; leur retentissement fonctionnel est faible ou nul lorsqu'elles sont périphériques. Celles qui atteignent la macula vont provoquer une diminution de l'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité par développement d'une amblyopie. Enfin, les lésions situées entre la macula et la papille entraînent des amputations larges du champ visuel par destruction des fibres nerveuses allant de la macula au nerf optique. À la naissance, 3 à 5 % des enfants qui ont une TC présentent une ou plusieurs choriorétinites [7]. Les autres lésions ophtalmologiques (cataracte, microphthalmie) sont exceptionnelles.

L'imagerie cérébrale néonatale repose sur l'échographie transfontanellaire (ETF) : calcifications cérébrales nodulaires de quelques millimètres de diamètre ou curvilignes prédominant dans les régions périventriculaires en pariéto-occipital ou dans les lobes temporaux et une hydrocéphalie. Le scanner n'apporte pas de gain de sensibilité. L'IRM cérébrale, en revanche, précise les anomalies détectées à l'ETF.

13.7.2 Diagnostic biologique

L'examen du placenta par inoculation à la souris a une sensibilité de 50 % et une spécificité de 100 % avec un délai de réponse de six semaines. La PCR sur le placenta a un taux de faux positifs d'environ 5 %. L'examen du placenta par ces deux techniques est peu informatif et n'est plus effectué de façon systématique.

13.7.2.1 Sérologie

La mise en évidence d'IgM et/ou d'IgA spécifiques signe une synthèse par le nouveau-né et prouve la TC. La sensibilité de la sérologie à la naissance dépend de la technique utilisée et augmente avec le terme de l'infection (40–50 % au premier trimestre, 70–80 % au troisième). Sa spécificité est de 100 % si le prélèvement a été effectué sur sang périphérique et non au cordon (la présence d'IgM et/ou d'IgA dans le sang du cordon peut être due à un passage de sang maternel). Des techniques analytiques comparatives très sensibles (> 80 %) (*western blot*) des différents isotypes (IgG, IgM) permettent de différencier les anticorps maternels transmis de ceux synthétisés par le nouveau-né. La PCR sur le sang de l'enfant semble être sensible et spécifique pour les infections du dernier trimestre mais les résultats demandent à être confirmés à une large échelle.

La ponction lombaire (PL) est un examen habituel en cas de suspicion de TC ; toutefois, elle n'a pas de valeur diagnostique ni pronostique démontrée. L'intérêt de la PCR dans le LCR a été encore peu évalué et sa réalisation systématique n'est actuellement pas justifiée.

Au terme des examens anté- et néonataux, soit l'infection congénitale est prouvée, soit l'infection congénitale est non prouvée à la naissance. En l'absence d'infection, l'examen clinique, l'imagerie cérébrale, l'examen ophtalmologique sont normaux et il n'y a pas d'argument sérologique en faveur d'une infection congénitale. L'abstention thérapeutique est la règle avec une sérologie de contrôle à un mois puis tous les deux mois jusqu'à la disparition des IgG spécifiques qui doit survenir avant l'âge d'un an. Le diagnostic de TC peut alors être récusé et la poursuite de la surveillance clinique, biologique et ophtalmologique est arrêtée.

13.7.3 Évolution clinique

Le devenir neurologique à long terme des enfants asymptomatiques non traités est défavorable : à l'âge de 8 à 10 ans, 12,5 % ont un retard psychomoteur important et leur QI moyen est de 85,3 [8]. Sous traitement, les signes systémiques d'infection active régressent en quelques semaines [6]. Le devenir à long terme a été apprécié aux États-Unis et en Europe. Les enfants issus des cohortes européennes étaient peu symptomatiques à la naissance contrairement à ceux provenant des États-Unis. La durée du traitement postnatal et les reculs sont variables, de même que les méthodologies pour apprécier le développement neurologique. En dépit de cette hétérogénéité, ces études ont montré que :

- quels que soient la durée du traitement et le recul, les enfants issus des cohortes européennes ont un développement neurologique normal lorsque l'imagerie cérébrale néonatale était normale ou peu pathologique (par exemple quelques calcifications intracrâniennes) à la naissance. Les enfants qui ont des séquelles (épilepsie, retard de langage, anomalie du tonus) avaient, en revanche, une

neuro-imagerie très pathologique dont une dilatation ventriculaire [9]. Le suivi à l'âge adulte d'enfants traités en postnatal révèle, avec un recul moyen de 22 ans, un score global de qualité de vie identique à celui de la population générale et 48 % ont un diplôme universitaire [10] ;

- l'évolution des formes sévères de TC, après un traitement postnatal d'un an et avec un recul actuel moyen de plus de dix ans, est satisfaisante : 72,7 % ont un QI supérieur ou égal à 70 et 80 % n'ont pas d'anomalie du tonus [11].

Ces résultats sont concordants avec la régression ou la disparition des lésions intracrâniennes observées chez les enfants traités pour une TC et sont nettement meilleurs que ceux observés chez les enfants non traités [11]. La prise en compte d'autres facteurs comme la virulence des souches et/ou des facteurs génétiques/épigénétiques pourront peut-être permettre d'affiner la prise en charge de ces enfants.

Le risque évolutif essentiel des enfants infectés est la survenue d'une chorioretinite. Elle peut apparaître à n'importe quel moment de l'enfance avec une fréquence atteignant 80 % à l'adolescence avec près de 50 % de cécité uni- ou bilatérale, en l'absence de traitement anté- et postnatal [8]. Parmi les enfants traités en France pour une TC, en anté- comme en postnatal, l'incidence de la chorioretinite est de près de 30 % à l'adolescence avec trois pics : moins de 2 ans, 6 à 7 ans et 11 à 13 ans. Chez un tiers d'entre eux, de nouvelles lésions ont été observées jusqu'à plus de 12 ans après la lésion initiale [12]. En Amérique du Sud comme aux États-Unis, l'incidence et la sévérité des lésions oculaires sont beaucoup plus élevées (souches différentes, absence de diagnostic et de traitements prénataux). Le principal facteur de risque de chorioretinite est la présence de lésions cérébrales à la naissance [7,12]. La découverte d'une nouvelle lésion chorioretinienne justifie la reprise d'un traitement si elle est maculaire (ou proche de la macula) ou d'aspect inflammatoire. Le contraste entre l'amélioration de la symptomatologie neurologique, clinique et radiologique dans le temps chez les enfants traités et l'augmentation de l'incidence des lésions ophtalmologiques reste inexpliqué à l'heure actuelle.

13.8 Traitement postnatal

Il a pour but de réduire la fréquence et la sévérité des séquelles à long terme. En raison de la mauvaise diffusion de la spiramycine dans le parenchyme cérébral, celle-ci est remplacée par une association, en continu, de sulfamides et de pyriméthamine. Le type de sulfamide, la posologie de pyriméthamine et la durée du traitement sont variables. Trois schémas thérapeutiques sont employés en France :

- association continue de 12 mois de sulfadiazine (Adiazine®) et de pyriméthamine (Malocide®) (Tableau 13.2) [6]. La sulfadiazine est commercialisée sous forme de comprimés à 500 mg, la pyriméthamine n'existe que sous forme de comprimés à 50 mg, inadaptés à un usage pédiatrique. Il est nécessaire de faire préparer dans une pharmacie hospitalière des gélules adaptées ;
- association sulfadoxine/pyriméthamine (Fansidar®) avec de l'acide folinique. Chaque comprimé quadriséable contient 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine. La posologie est de 1/4 de comprimé par 5 kg de poids tous les dix jours pendant 12 à 24 mois. Elle correspond à une dose de 1,25 mg/kg/10 j de pyriméthamine et de 25 mg/kg/10 j de sulfadoxine (Tableau 13.3). L'intérêt de ce traitement est sa simplicité qui favorise l'observance. En revanche, son efficacité *in vitro* est nettement moindre que l'association précédente ;

Tableau 13.2 Traitement de la toxoplasmose congénitale

Pyriméthamine	Formes sévères (hydrocéphalie, > 3 calcifications cérébrales, choriorétinite maculaire) : 1 mg/kg/j pendant 6 mois puis 0,5 mg/kg/j les 6 mois suivants formes non sévères 1 mg/kg/j pendant 2 mois puis 0,5 mg/kg/j pendant 10 mois
Sulfadiazine	100 mg/kg/j en 2 prises quotidiennes, 1 an
Acide folinique	25 mg 2 fois par semaine, 1 an

D'après McAuley et al. [6].

Tableau 13.3 Traitement alternatif pour formes infra cliniques ou en cas de mauvaise tolérance hématologique

Pyriméthamine	1,25 mg/kg tous les 10 jours
Sulfadoxine (Fansidar®)	25 mg/kg tous les 10 jours, 1 an
Acide folinique	25 mg 2 fois par semaine, 1 an

- combinaison de deux précédentes : association de sulfadiazine et de pyriméthamine pendant deux à trois mois, puis Fansidar® les neuf à dix mois restants. La durée optimale du traitement postnatal reste inconnue, mais une durée supérieure à un mois est nécessaire, la parasitémie des enfants non traités persistant jusqu'à quatre semaines. Au Danemark, un traitement postnatal de trois mois est utilisé : à trois ans, l'incidence des choriorétinites est identique à celle observée avec un traitement de 12 mois [9]. Un essai clinique français multicentrique contrôlé randomisé a débuté en 2010, comparant le devenir des enfants infectés avec un traitement postnatal de 12 mois, versus un traitement de trois mois (étude Toscane).

13.8.1 Effets secondaires des traitements

Les neutropénies sont le principal effet secondaire du traitement par pyriméthamine, puisque plus de 50 % des enfants traités ont au moins un épisode de neutropénie de moins de 1 G/L pendant l'année de traitement [6]. Elles sont dose-dépendantes et réversibles après diminution ou arrêt temporaire du traitement. Les manifestations allergiques cutanées liées à l'utilisation de sulfamides surviennent avec une fréquence de 1 à 2 % des enfants traités sous forme de rash cutané ou d'urticaire. Quelques cas de réaction allergique sévère (syndrome DRESS) ont été publiés.

13.8.2 Évolution biologique

Pendant le traitement avec sulfadiazine/pyriméthamine, les titres des IgG spécifiques diminuent pour devenir nuls ou quasi nuls au bout de neuf à 12 mois [6]. La possibilité d'une négativation complète de la sérologie pendant le traitement ne doit pas être interprétée comme un argument contre le diagnostic de TC. Les rebonds sérologiques font toujours l'objet de controverses, leur(s) mécanisme(s) restant incompris. Ils sont quasi constants (90–97,8 %) après l'arrêt du traitement mais il n'y a pas de corrélation démontrée avec le risque de choriorétinite.

Conclusion

La prise en charge des séroconversions maternelles de toxoplasmose en cours de grossesse, puis des enfants infectés, est bien codifiée en France. Il subsiste néanmoins de nombreuses questions, en particulier sur les modalités thérapeutiques pré- et post-natales. L'introduction de molécules actives sur les bradyzoïtes des kystes, telles que l'atovaquone, pourrait améliorer le pronostic à long terme des enfants atteints.

Points forts

- La TC résulte d'une transmission verticale de *T. gondii* après une primo-infection maternelle.
- Le risque d'atteinte fœtale est d'autant plus élevé que le terme est avancé ; inversement, le risque d'infection sévère décroît avec le terme.
- Devant une séroconversion maternelle, un traitement par spiramycine réduit le risque de transmission materno-fœtale.
- Le diagnostic biologique de l'infection fœtale repose sur la PCR dans le liquide amniotique. Un traitement associant de la sulfadiazine ou de la sulfadoxine et de la pyriméthamine est donné en continu jusqu'à l'accouchement.
- En postnatal, le traitement postnatal des TC associe un sulfamide et de la pyriméthamine pendant plusieurs mois.
- Il n'élimine pas le risque de survenue d'une chorioretinite à distance.

Maladie de Chagas (Trypanosomiase)

François Kieffer

Elle est due à un protozoaire, *Trypanosoma cruzi*, qui se transmet à l'homme par contact avec les déjections de triatome, variété de punaise hématophage servant de vecteur au parasite. Les triatomes vivent dans les fentes des murs de maisons précaires, se cachent dans la journée et sortent la nuit pour se nourrir avec du sang humain. La contamination a lieu par défécation du triatome à proximité du site de piqûre puis pénétration des parasites par lésions de grattage. La phase aiguë correspond à la période de parasitémie et dure six à huit semaines. Elle peut s'accompagner de fièvre, d'adénopathies, de splénomégalie, voire de myocardite, mais est le plus souvent asymptomatique. Après une période silencieuse de dix à 30 ans, 20 à 35 % des personnes infectées ont des complications digestives et cardiaques pouvant aller jusqu'au décès. La maladie de Chagas est endémique en Amérique du Sud mais est observée de façon croissante en Amérique du Nord, en Europe (Espagne) et dans le Pacifique correspondant aux zones préférentielles de migration des populations issues d'Amérique latine.

La transmission verticale est le plus souvent observée chez des femmes asymptomatiques, infectées de façon chronique. Le taux de transmission est d'un peu moins de 5 % [13], plus élevé dans les pays où *T. cruzi* est endémique. L'infection congénitale peut être asymptomatique à la naissance ou bien avoir une symptomatologie aspécifique de fœtopathie évolutive. Comme chez les adultes, après une phase silencieuse de plusieurs années, les complications digestives et cardiaques sévères peuvent être observées [14].

Le diagnostic d'infection congénitale repose sur la mise en évidence directe du parasite ou par PCR dans le sang, avec ou sans concentration. Le diagnostic sérologique dans les premiers mois de vie manque de sensibilité et de spécificité mais une sérologie positive après huit à dix mois permet d'affirmer une infection congénitale.

Les infections congénitales à *T. cruzi* sont traitées par benznidazole (7–10 mg/kg/j) ou par nifurtimox (10–15 mg/kg/j) en une prise par voie orale pendant 30 à 60 jours [15]. Le traitement permet de guérir plus de 90 % des infections congénitales s'il est donné dans la première année de vie. Il n'est pas utilisé en prénatal en raison du risque tératogène.

Paludisme néonatal

Marie-Claude Bottineau

13.9 Introduction

Le paludisme est dû à des parasites du genre *Plasmodium* transmis d'une personne à l'autre par des piqûres de moustiques *Anopheles* infectés, appelés « vecteurs du paludisme », qui piquent principalement entre le crépuscule et le petit matin. Il existe quatre types de paludisme humain : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*. Le paludisme congénital est défini par sa survenue au cours de la première semaine de vie (0–7 jours) ; il peut être acquis via le placenta (transmission verticale) ou au moment de la naissance [16]. *P. falciparum* en est le principal responsable. Le paludisme néonatal est acquis par piqûre de moustique ou sang infecté et survient entre le huitième et le 28^e jour de vie [16]. Le paludisme qui survient chez les nouveau-nés et chez les nourrissons de moins de deux mois comporte les mêmes risques pronostiques en raison de leur vulnérabilité identique ; leurs modalités diagnostiques et thérapeutiques sont communes [17].

Le paludisme néonatal est considéré comme une pathologie rare en zone d'endémie, en raison des rôles protecteurs des anticorps maternels ayant traversé la barrière placentaire et de l'hémoglobine fœtale. Toutefois, tous les types de paludisme peuvent être transmis par voie transplacentaire mais *P. falciparum* est le plus souvent retrouvé et rarement *P. vivax*. La prévalence varie de moins 1 à 33 % chez les nouveau-nés en Afrique subsaharienne [18]. L'infection à VIH maternelle est associée à une diminution de la réponse antigène-anticorps qui pourrait contribuer à une transmission plus importante à leurs nouveau-nés de *P. falciparum* [16,18–25]. En zones d'endémie, comme pour les infections néonatales bactériennes, les signes cliniques sont peu sensibles et non spécifiques.

13.10 Clinique

Au cours de la grossesse en zone d'endémie, le paludisme a été rapporté comme cause de fausses couches, de décès périnataux (mort-nés et décès néonataux précoces), de naissances prématurées, de faibles poids de naissance et de paludisme congénital [25]. Les

facteurs maternels de risque sont une fièvre au cours du dernier trimestre de la grossesse, une anémie grave et une parasitémie positive lors de l'accouchement (facteur de risque majeur) [19]. Chez le nouveau-né, en zone d'endémie, les infections asymptomatiques semblent fréquentes, ceci indépendamment de la date d'arrivée et/ou de la longueur du séjour en zone d'endémie [20]. Dans les formes symptomatiques, les signes cliniques ne sont pas spécifiques et superposables aux signes des infections bactériennes [21,22] : fièvre ou hypothermie, inappétence, mauvaise succion, distension abdominale, pâleur, léthargie, irritabilité, convulsions, coma, toux et/ou détresse respiratoire, apnées, hépatosplénomégalie, ictère, mauvaise hémodynamique, voire état de choc [22,23].

13.11 Diagnostic biologique en zones endémiques

La microscopie (goutte épaisse et frottis) est l'examen de référence et est fortement recommandée partout où il existe un laboratoire avec un contrôle de qualité fiable. La validité chez les nouveau-nés des tests diagnostiques rapides (TDR) [26,27], qui sont validés après l'âge de deux mois, est discutable dans le cadre du paludisme congénital et néonatal en raison du passage transplacentaire des protéines testées.

Les quatre plus performants actuellement sur le marché et sélectionnés par MSF sont :

- le test malaria HRP-2 (CareStart®), sur sang total, ou le test malaria HRP-2 (SD Bioline®), sur sang total, qui sont des tests immunochromatographiques rapides permettant la détection qualitative de la Pf HRP-2 (« protéine-2 riche en histidine » spécifique au *P. falciparum*). Indications : diagnostic du paludisme à *P. falciparum* ;
- le test malaria HRP-2/pan pLDH (CareStart®) ou le test malaria HRP-2/pan pLDH (SD Bioline®), qui sont des tests immunochromatographiques rapides pour la détection qualitative de la Pf HRP-2 (« protéine-2 riche en histidine » spécifique au *P. falciparum*) et du Pan pLDH (*Plasmodium lactate dehydrogenase* du *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*). Indications : diagnostic du paludisme causé par le *P. falciparum* et diagnostic différentiel mais sans distinction entre les trois espèces : *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*.

Les antigènes (protéine HRP-2 ou pLDH) peuvent traverser le placenta et être responsables de résultats faussement positifs. L'utilisation de ces TDR peut donc entraîner un excès de traitement, ce qui implique de les réserver pour un diagnostic d'exclusion du paludisme. Toutefois, ils peuvent être utilisés quand une microscopie fiable n'est pas disponible.

Le dépistage systématique en routine de tous les nouveau-nés en zones de haute prévalence n'est pas recommandé car des nouveau-nés peuvent négativer spontanément leur parasitémie [20]. En revanche, il est recommandé :

- de faire un examen microscopique avec frottis/goutte épaisse chez tous les nouveau-nés de mère atteinte du paludisme au cours du troisième trimestre de grossesse ou lors de l'accouchement, chez tous les nourrissons de moins de deux mois suspects d'infection ou présentant un ou plusieurs des signes cliniques listés ci-dessus [20,23,24] ;
- de répéter cet examen microscopique après 24 et 48 heures, s'il est négatif initialement, lorsque le paludisme reste suspecté cliniquement : de bas niveaux de parasitémie palustre peuvent s'observer chez les nourrissons de moins de deux mois.

13.12 Traitement en zones endémiques

13.12.1 Principes généraux (Figure 13.3)

Tout nouveau-né/nourrisson de moins de deux mois présentant des signes compatibles avec un « paludisme/infection » doit être hospitalisé et être mis sous antibiothérapie [25]. Seuls ceux testés positifs pour le paludisme doivent recevoir un

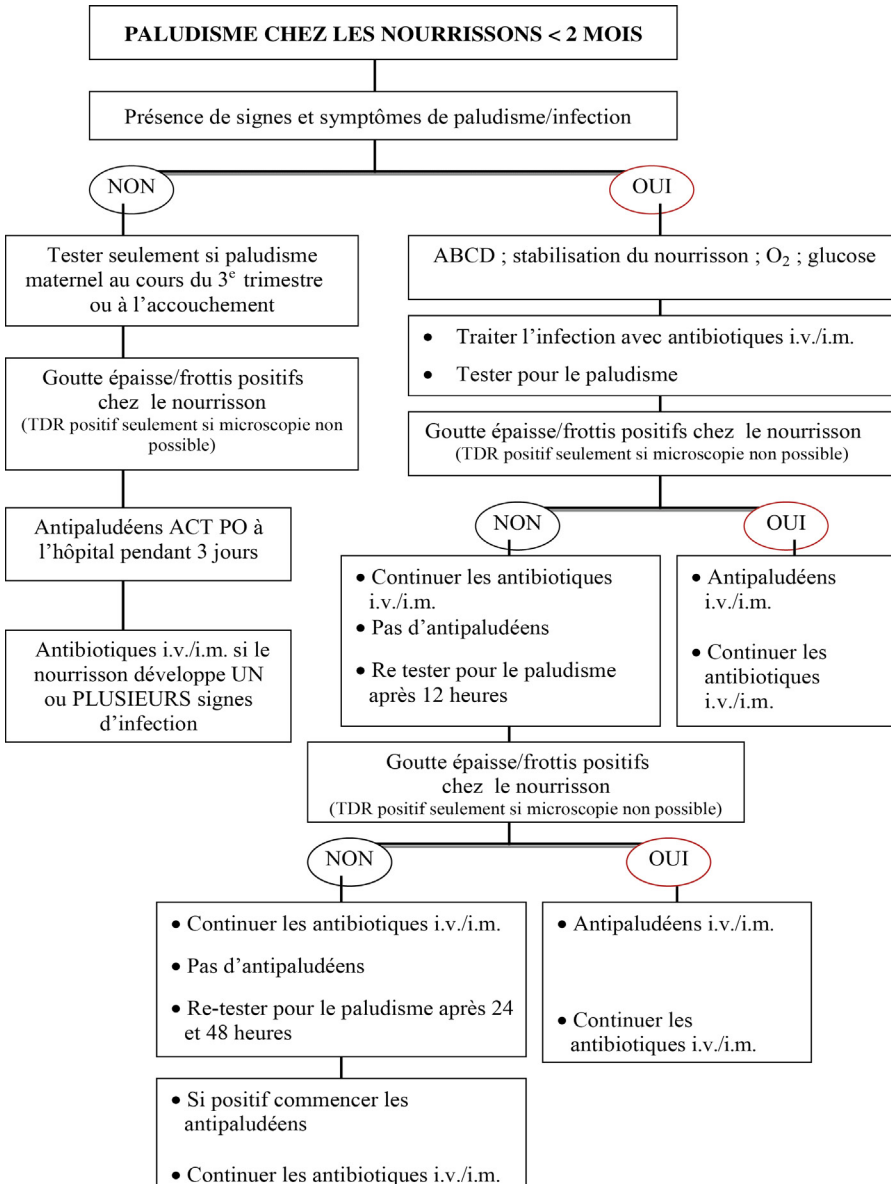


Figure 13.3 Paludisme chez les nourrissons moins de deux mois. Arbre décisionnel.

traitement antipaludéen. À cet âge de grande vulnérabilité, tout paludisme symptomatique confirmé doit être considéré comme un paludisme grave et traité comme tel. Exceptionnellement, en cas de forte suspicion clinique persistante malgré des tests palustres négatifs, le traitement peut toutefois être discuté. Une transfusion est indiquée si le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dL ou inférieur à 10 g/dL en cas de détresse respiratoire et/ou état de choc associé. Les complications et pathologies associées sont traitées en fonction des protocoles nationaux ou autres en vigueur [28].

13.12.2 Antipaludéens utilisables chez le nouveau-né

13.12.2.1 Nouveau-nés symptomatiques

L'artésunate et ses dérivés ont remplacé la quinine.

Artésunate (Artesun[®], Malacef[®])

En première intention, l'artésunate (Artesun[®], Malacef[®]) intraveineux/intramusculaire à la posologie initiale de 3 mg/kg répétée à H12 et à H24, puis 3 mg/kg une fois par jour [17,29,30]. La voie intraveineuse est toujours préférable mais l'intramusculaire reste possible en l'absence d'abord veineux. Le traitement doit être poursuivi sept jours en monothérapie si aucun relais oral n'est pris. Le relais oral par l'artémisinine base en combinaison thérapeutique (ACT) artésunate 25 mg + amodiaquine 67,5 mg (comprimés enfants AS/AQ[®] ou Coarsucam[®]) ou artéméthér 20 mg + luméfantrine 120 mg (comprimés dispersibles enfants AL ou Coartem[®], Riamet[®]) pendant trois jours maximum peut être discuté après un minimum de trois doses d'artésunate intraveineux/intramusculaire lorsque l'état clinique le permet et seulement si un abord intraveineux/intramusculaire est problématique. En effet, les présentations pharmacologiques des ACT ne sont pas adaptées aux enfants de moins de 5 kg et leur administration nécessite une préparation assez complexe et donc une formation du personnel de santé. Le choix de l'ACT dépend directement de la molécule disponible au sein des services de santé du pays ou programme concerné. Ce choix est fait par chaque ministère de la Santé en fonction des recommandations de l'OMS [29].

Quinine

La quinine (Quinimax[®]) en perfusions à la posologie de 8 mg/kg/8 h pendant sept jours reste une solution alternative ou de deuxième choix [17,26], mais son utilisation en l'absence de personnel qualifié pour la surveillance du nouveau-né reste problématique.

Artéméthér

L'artéméthér intramusculaire (Paluther[®]) est le traitement de troisième choix lorsque l'artésunate n'est pas disponible et lorsque la voie intraveineuse et donc la quinine n'est pas possible, ainsi que dans les contextes isolés en l'absence de personnel qualifié et en l'absence de signes de choc [17,29,30]. Sa posologie est de 3,2 mg/kg à j1 puis 1,2 mg/kg de j2 à j7. Le relais oral par l'ACT pendant trois jours doit là aussi être discuté après un minimum de trois doses intramusculaires lorsque l'état clinique le permet.

L'artésunate en capsules rectales indivisibles de 50 mg (Rectocaps®) est un traitement d'urgence à disposition des agents de santé communautaires en zones d'endémie palustre. Il est recommandé pour tout nouveau-né et nourrisson de moins de deux mois symptomatique, suspect d'infection ou de paludisme néonatal au moment de l'examen clinique initial à la maison ou en communauté... avant le transfert à l'hôpital ou au centre de santé : une capsule en dessous ou à 5 kg et deux capsules au-dessus de 5 kg [31].

13.12.2.2 Nouveau-nés asymptomatiques

Dans les PEVD, les ACT sont le traitement de premier choix [17,29,30], si l'on se réfère aux recommandations internationales, mais ils restent *off-label* en France (hors AMM) et dans la plupart des pays développés : artésunate 25 mg/amodiaquine 67,5 mg (AS-AQ) : 5/10 mg/kg par jour pendant trois jours ou artéméter 20 mg/luméfántrine 120 mg (AL) : 1,7/12 mg/kg/jour pendant trois jours en co-formulation. Toutefois, peu d'études sont disponibles sur leur utilisation chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de deux mois. Si les dérivés de l'artémisinine sont réputés sans risque, leur sécurité et leur tolérance dépendent du deuxième composé de la co-formulation choisie. La pyriméthamine est à éviter au cours des premières semaines de vie.

L'obtention d'un dosage adapté est aussi problématique et des dilutions spécifiques doivent être préparées et données immédiatement car peu stables, ce qui impose de les administrer en milieu hospitalier. En pratique, l'administration de l'AS-AQ est très problématique pour les enfants de moins de 5 kg en l'absence de comprimés dispersibles. À efficacité égale, MSF préfère le Riamet® ou Coartem® (AL) pour tous les programmes néonataux en raison d'une administration plus facile (dispersibilité des comprimés) [28].

À cet âge, aucune évidence scientifique ne justifie actuellement de privilégier un traitement. Le choix est donc basé sur le respect des protocoles nationaux en vigueur.

13.13 Stratégies préventives en zones endémiques [17,29,32,33]

À côté du traitement préventif intermittent au cours de la grossesse, différentes stratégies ou « traitements préventifs intermittents » (IPTi pour les anglophones ou IPTp pour les francophones) ont été décrits pour les enfants de moins de un, deux ou cinq ans avec une approche standardisée pour réduire la prévalence de l'infection palustre saisonnière en zones de haute transmission (**Encadré 13.1**). Cette chimiothérapie du paludisme saisonnier (CPS) est recommandée de trois mois à cinq ans si possible et dans les cas contraires de trois mois à un ou deux ans : elle consiste à donner amodiaquine une fois par jour pendant trois jours (1/2 comprimé à 153 mg chez les nourrissons et un comprimé entier chez l'enfant) + une dose unique de sulfadoxine/pyriméthamine (SP) (Fansidar®) (1/2 comprimé à 500/25 mg chez les

Encadré 13.1 Stratégies préventives en zones endémiques

Distribution aux familles de moustiquaires imprégnées d'insecticide de longue durée (deux moustiquaires gratuites lors d'une première consultation anténatale).

Discuter les pulvérisations en intérieur.

Traitement systématique préventif intermittent des femmes enceintes (TPIp) par SP lors des visites prénatales après 16 SA : deux doses (3 comprimés de SP en une prise unique par dose) séparées d'au moins un mois, et une troisième dose si la femme est VIH positive (efficacité largement prouvée en dépit des résistances au SP et adopté par 37 pays en 2013).

Traiter tous les accès palustres chez des femmes enceintes de façon appropriée.

nourrissons et un comprimé entier chez les enfants) pendant les vaccinations du PEV – six, dix et 14 semaines de vie – ce qui simplifie la mise en œuvre, diminue les coûts et rend le programme plus rentable (meilleur rapport coût/efficacité), pendant la période de l'année au cours de laquelle le risque de transmission est maximal. Cette CPS permet de diminuer la fréquence des accès palustres de 6–7 à 2–3 annuellement et donc le réservoir. Elle est donc essentiellement indiquée et en principe mise en place pour le contrôle des épidémies palustres au cours de la pleine saison de transmission (pic palustre) ou lorsque la mortalité infantile liée au paludisme atteint des taux supérieurs aux taux attendus (taux habituels dans la région pour la période de l'année considérée). Toutefois, cette mise en place reste trop lente et n'est vraiment effective que dans six pays sur les 16 auxquels l'OMS l'a recommandée [33].

13.14 Paludisme congénital et néonatal d'importation [34,35]

En 2012, le nombre de cas de paludisme d'importation a été estimé à environ 3510 cas dont 198 formes graves (10,7 %) avec un total de neuf décès. Parmi ces cas, 95,8 % provenaient d'Afrique subsaharienne et majoritairement chez des sujets d'origine africaine (78 %) résidant en France ou arrivant d'Afrique [33]. Pour 88 % des cas, il s'agissait de *P. falciparum*. En dépit de ce nombre de cas importés, le paludisme congénital d'importation reste très faible, environ 0,3 à 10 % des femmes enceintes de pays non endémiques ayant voyagé dans des pays endémiques, soit un cas par an depuis 30 ans [34] ; ce nombre est susceptible d'augmenter en raison de l'épidémie du VIH et de l'émergence des affections paludéennes congénitales.

À l'opposé du paludisme congénital en zones endémiques, les formes d'importation ont été rapportées dans 58 % des cas en relation avec *P. vivax* [34,35] dont un cas en combinaison avec *P. malariae*, 29 % *P. falciparum* dont un cas en combinaison avec *P. malariae*, 6 % *P. malariae* seul et 3 % *P. ovale* seul.

Les signes cliniques ne présentent pas de particularité comparés à ceux des zones endémiques : anémie (77 %), fièvre (74 %), hépatosplénomégalie (68 %), mauvaise succion, léthargie et irritabilité (35 %). Par contre, seulement 18 sur les 31 cas rapportés (58 %) se sont révélés dans les 21 jours. Ce plus long délai d'apparition des signes cliniques (j0 à 10 semaines) peut être dû à la différence dans les souches responsables [34].

Le diagnostic et le traitement n'ont aucune particularité sinon de bénéficier d'une technologie de qualité et de devoir respecter la législation pharmacologique en vigueur dans le pays concerné. Un dépistage du VIH doit être systématiquement proposé à la mère. Le défi majeur est de savoir y penser devant tout nouveau-né symptomatique né d'une mère ayant séjourné, même brièvement, en zone endémique durant sa grossesse.

13.15 Vaccination antipalustre [36]

La PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI), sponsorisée par la Fondation Bill-et-Melinda Gates, tente de développer un vaccin contre le paludisme pour la décennie en cours (2010–2020) en partenariat avec GlaxoSmithKline Biologicals (GSK). Un candidat vaccin RTS, S/AS01 contre le stade pré-érythrocytaire de *P. falciparum*, est actuellement en phase 3 de développement et en cours d'évaluation dans sept pays de l'Afrique subsaharienne dans le cadre d'un vaste essai clinique. Les derniers résultats ont été publiés en avril 2015 et les résultats définitifs sont encore attendus. Même si ce vaccin a cinq à dix ans d'avance sur tous les autres candidats, pour l'instant aucun candidat vaccin n'a démontré une efficacité suffisante et durable pour être utilisé en santé publique et le RTS, S/AS01 n'est pas encore préqualifié par l'OMS.

Conclusion

En zones d'endémie, il peut être difficile de faire la différence entre le paludisme acquis par voie transplacentaire ou per-natale (forme congénitale) du paludisme acquis après la naissance (forme néonatale), en particulier chez les nouveau-nés de mères asymptomatiques. Dans ces formes néonatales, le début des symptômes se situe généralement entre deux et 12 semaines de vie et associe inappétence, fièvre, vomissements, diarrhée, et irritabilité. Splénomégalie, anémie, thrombocytopénie et hyperbilirubinémie sont fréquentes et peuvent survenir à un mois de vie ou plus tard. Le diagnostic clinique entre infection bactérienne ou virale et paludisme néonatal reste très difficile et la fréquence plaide pour une infection bactérienne ou virale, ce qui justifie l'hospitalisation et la prescription d'antibiotiques. L'artésunate est actuellement préféré à la quinine dans le traitement de première intention. Les conséquences du traitement du paludisme néonatal restent peu connues en termes de tolérance et effets secondaires. Il n'y pas aujourd'hui de présentation orale disponible vraiment adaptée à cette classe d'âge.

Points forts

- En zone d'endémie palustre, devant tout nouveau-né symptomatique, penser au paludisme néonatal et tester.
- Tout test positif chez un nouveau-né symptomatique, doit être considéré comme un paludisme grave et traité comme tel.
- Sur le plan thérapeutique, l'artémisinine et ses dérivés ont remplacé la quinine.
- L'impact exact de ces nouveaux traitements souvent utilisés est encore mal connu.
- Les combinaisons à base d'artémisinine (ACT) ont des indications mal précisées chez les nouveau-nés.

Références

- [1] Lago EG, Conrado GS, Piccoli CS, et al. *Toxoplasma gondii* antibody profile in HIV-infected pregnant women and the risk of congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:345–51.
- [2] Nogareda F, Le Strat Y, Villena I, et al. Incidence and prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in women in France, 1980–2020: model-based estimation. *Epidemiol Infect* 2013;14:1–10.
- [3] Mandelbrot L. Prévention de la transmission mère-enfant de la toxoplasmose : perspectives. *Gynecol Obstet Fertil* 2012;40:591–8.
- [4] Berrebi A, Bardou M, Bessieres MH, et al. Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: a study of 36 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135:53–7.
- [5] Dunn D, Wallon M, Peyron F, et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999;353:1829–33.
- [6] McAuley J, Boyer KM, Patel D, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago collaborative treatment trial. *Clin Infect Dis* 1994;18:38–72.
- [7] Kieffer F, Wallon M, Garcia P, et al. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:27–32.
- [8] Wilson CB, Remington JS, Stagno S, et al. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics* 1980;66:767–74.
- [9] Schmidt DR, Høgh B, Andersen O, et al. The national neonatal screening programme for congenital toxoplasmosis in Denmark: results from the initial four years, 1999–2002. *Arch Dis Child* 2006;91:661–5.
- [10] Peyron F, Garweg JG, Wallon M, et al. Long-term impact of treated congenital toxoplasmosis on quality of life and visual performance. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:597–600.
- [11] McLeod R, Boyer K, Karrison T, et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981–2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis* 2006;42:1383–94.
- [12] Wallon M, Garweg JG, Abrahamowicz M, et al. Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence. *Pediatrics* 2014;133:e601–8.
- [13] Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S, et al. Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5:e1250.
- [14] Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, et al. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2014;121:22–33.

- [15] Imai K, Maeda T, Sayama Y, et al. Mother-to-child transmission of congenital Chagas disease. *Japan. Emerg Infect Dis* 2014;20:146–8.
- [16] Mwangoka GW, Kimera SI, Mboera LEG. Congenital *Plasmodium falciparum* infection in neonates in Muheza District, Tanzania. *Malar J* 2008;7:117.
- [17] World Health Organization (WHO). Pocket book of hospital care for children 2013. 2nd ed. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/.
- [18] Naniche D, Serra-Casas E, Bardaji A, et al. Reduction of antimalarial antibodies by HIV infection is associated with increased risk of *Plasmodium falciparum* cord blood infection. *J Infect Dis* 2012;205:568–77.
- [19] Ouédraogo A, Tiono AB, Diarra A, et al. Transplacental transmission of *Plasmodium falciparum* in a highly malaria endemic area of Burkina Faso. *J Trop Med* 2012;2012:109705.
- [20] Falade C, Mokuolu O, Okafor H, et al. Epidemiology of congenital malaria in Nigeria: a multi-centre study. *Trop Med Int Health* 2007;12:1279–87.
- [21] Osunbade KO, Oladunjoye OO. Prevention of congenital transmission of malaria in Sub-Saharan African countries: challenges and implications for health system strengthening 2012;2012:648456.
- [22] Obu HA, Ibe BC. Neonatal malaria in the Gambia. *Ann Med Health Sci Res* 2011;1:45–54.
- [23] Okoli CA, Okolo SN, Collins JC. *Plasmodium falciparum* infection among neonates in the North Central Region of Nigeria. *J Infect Dev Ctries* 2013;7:365–71.
- [24] Runsewe-Abiodun IT, Ogunfowora OB, Fetuga BM. Neonatal malaria in Nigeria – a 2-year review. *BMC Pediatr* 2006;6:19.
- [25] Enweronu-Laryea CC, Adjei GO, Mensah B, et al. Prevalence of congenital malaria in high-risk Ghanaian newborns: a cross sectional study. *Malar J* 2013;12:17.
- [26] WHO. Information note on recommended selection criteria for procurement of malaria rapid diagnostic tests. http://www.who.int/malaria/publications/atoz/rdt_selection_criteria/en/ ; 2014.[rev. March 2015].
- [27] MSF Reference Books, volume 4.Équipement et réactifs de laboratoire. file ://E :/MSF_Docs/fra/MSF_reference_books_4.html.
- [28] MSF DMED OCG (guide à usage interne). Soins néonataux avancés 2015. <https://ftp.ocg.msf.org/data/public/2b1f7b.php>.
- [29] World Health Organization (WHO). Guidelines for the treatment of malaria. 3rd ed. Geneva; 2015. ISBN : 978-92-4-154912-7. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>.
- [30] Bottineau MC, Bichet M, Martinez D, et al. Prise en charge des formes graves du paludisme du jeune enfant en zone défavorisée : expérience en RDC et les propositions de MSF Suisse. *Arch Pediatr* 2013;20(HS1):100.
- [31] Karunajeewa HA, Reeder J, Lorry K, et al. Artesunate suppositories versus intramuscular artemether for treatment of severe malaria in children in Papua New Guinea. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:968–74.
- [32] D'Alessandro U, Ubben D, Hamed K, et al. Malaria in infants aged less than six months – is it an area of unmet medical need? *Malar J* 2012;11:400.
- [33] Aubry P. Paludisme – Actualités 2015 (mise à jour le 11/01/2015). Médecine tropicale : diplôme de médecine tropicale des pays de l'Océan indien. <http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf>.
- [34] Vottier G, Arsac M, Farnoux C, et al. Congenital malaria in neonates: two cases reports and review of the literature. *Acta Paediatr* 2008;97:500–12.
- [35] Gurkan F, Davutoglu M, Tuzun H, et al. Unusual presentation of congenital *Plasmodium vivax* malaria in a neonate from Turkey. *Eur J Gen Med* 2004;1(3):49–50.
- [36] WHO immunization, vaccines and biologicals website : http://www.who.int/immunization/research/development/malaria_vaccine_qa/en/.

Pharmacologie des anti-infectieux en période néonatale

14

Pharmacology of anti-infective drugs in neonates

Evelyne Jacqz-Aigrain

Inserm CIC1426, service de pharmacologie pédiatrique et pharmacogénétique, hôpital Robert-Debré, université Paris VII–Diderot, 75019 Paris, France

mail : evelyne.jacqzaigrain@rdb.aphp.fr

Résumé

L'immaturité physiologique du nouveau-né justifie d'étudier la pharmacocinétique des médicaments anti-infectieux puis de déterminer la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD), pour optimiser le schéma posologique en tenant compte des facteurs de variabilité et des paramètres liés au germe. L'adaptation des posologies a pour objectifs d'augmenter l'efficacité des traitements, de réduire les risques de toxicité et l'acquisition de résistance microbienne. Les enquêtes d'utilisation montrent une grande variabilité des schémas posologiques en France. Ceci illustre le manque d'évaluation de cette classe thérapeutique, pourtant largement prescrite en néonatalogie. Les médicaments anti-infectieux sont, pour la plupart, tombés dans le domaine public. Les incitations financières attribuées aux firmes depuis 2007 ne paraissent pas suffisantes pour inciter les firmes pharmaceutiques à demander, par une démarche volontaire, un Pediatric Use Marketing Authorization (PUMA), financé notamment par le programme européen (FP7).

Mots clés : Nouveau-né ; Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie ; Antibiotiques ; Antifongiques ; Immaturité

Abstract

Because of the neonatal immaturity, the pharmacokinetics/pharmacodynamics relationship of anti-infective agents have to be determined in vivo in order to optimize the treatment and to reduce the acquisition of microbial resistance. Most of the anti-infective agents prescribed in neonates are not appropriately evaluated in neonates and have fallen into the public domain. Financial incitements for industries to evaluate drugs in the pediatric population were obtained in 2007. It should be increased in neonatology to urge the pharmaceutical companies to go through a voluntary procedure to obtain a Pediatric Use Marketing Authorization (PUMA).

Keywords: Newborn; Pharmacokinetics/pharmacodynamics relationship; Antibiotics; Antimycotic agent; Immaturity

Le choix d'un antibiotique et la bonne conduite d'un traitement anti-infectieux dépendent du niveau de sensibilité du germe *in vitro*, de la pharmacocinétique (PK) – ou devenir du médicament – et des effets produits sur les organismes – les bactéries – ou pharmacodynamie (PD) chez le patient auquel il est administré, ce qui explique l'importance de la relation PK/PD d'un antibiotique dans l'effet thérapeutique. Celle-ci varie en fonction de la classe à laquelle l'antibiotique appartient. De nombreux facteurs sont responsables de variabilité pharmacocinétique chez l'enfant :

- les caractéristiques physicochimiques des médicaments ;
- les modifications physiologiques liées à la maturation et à la croissance de l'organisme ;
- les facteurs liés à la pathologie et aux interactions médicamenteuses qui en résultent.

Ainsi, la dose et le schéma d'administration doivent être adaptés aux particularités pharmacocinétiques du nouveau-né pour utiliser des anti-infectieux efficaces et éviter les effets toxiques ou, à l'inverse, l'inefficacité thérapeutique ou les risques de sélection de mutants résistants. Cette démarche est essentielle pour les anti-infectieux dont les concentrations thérapeutiques sont proches des concentrations toxiques, *cf.* aminosides et vancomycine.

14.1 Pharmacologie du développement : particularités néonatales

Les modifications physiologiques associées à la croissance et à la maturation de l'organisme sont profondes et n'ont un impact important que pendant les premières années de vie. Les autres facteurs de variabilité pharmacocinétique ne se « démasquent » qu'après la période initiale de maturation et de croissance. C'est donc durant les premières années de vie que l'adaptation posologique est à la fois la plus importante et la plus difficile [1,2].

14.1.1 Absorption

L'absorption par voie orale dépend des paramètres physiologiques gastro-intestinaux. À la naissance, le pH gastrique reste neutre pendant les premiers dix jours de vie puis décroît progressivement pour atteindre des valeurs adultes vers l'âge de deux ans [3,4]. Ces modifications sont moins rapides chez le prématuré. La vitesse de vidange gastrique et le temps de transit intestinal sont prolongés jusque vers l'âge de six mois. Les autres facteurs ayant un impact sur l'absorption néonatale des médicaments incluent l'immaturité du mucus intestinal, des fonctions biliaires, du métabolisme et du transport intestinal. Les modifications du pH influent sur la stabilité et le degré d'ionisation et ainsi sur l'absorption : la biodisponibilité des médicaments acides tels que la pénicilline et l'érythromycine est habituellement plus importante chez le nouveau-né que chez l'enfant plus grand. L'absorption des médicaments acides faibles tels que le phénobarbital ou la phénytoïne est à l'inverse réduite [4]. La vidange gastrique

plus lente entraîne un délai plus important pour atteindre la concentration maximum (T_{\max}). La plupart des médicaments administrés par voie orale ont une biodisponibilité réduite et variable d'un enfant à l'autre. Les études de biodisponibilité sont par ailleurs très peu nombreuses, limitant l'utilisation des formes orales à cet âge.

La voie veineuse est la plus utilisée dans les premiers jours de vie et suppose un matériel en règle à usage unique et une surveillance attentive. Les autres voies d'administration sont peu utilisées en cas d'infection néonatale.

L'absorption intramusculaire dépend de facteurs tels que le flux sanguin musculaire squelettique, les contractions musculaires qui, plus faibles chez le nouveau-né, ralentissent la vitesse d'absorption. Cette voie, par ailleurs douloureuse et à risque de complication (atteinte de nerfs périphériques), est à éviter chez le nouveau-né.

L'absorption percutanée est liée au degré d'hydratation de la peau, à la surface cutanée et inversement liée à l'épaisseur de la couche cornée. Elle est augmentée chez le nouveau-né et peut être 100 fois plus importante chez le nouveau-né prématuré de moins de 30 semaines que chez nouveau-né à terme [5]. Ceci est lié, au moins partiellement, à un *stratum corneum* plus fin et à une perfusion et une hydratation de l'épiderme plus importante. Certains effets toxiques témoignent d'une absorption en excès, conséquence de cette immaturité cutanée.

L'absorption par voie rectale est augmentée pour les composés fortement métabolisés.

14.1.2 Distribution

La distribution des médicaments dépend principalement des capacités de liaisons protéiques sanguines et tissulaires, du gradient de pH circulant et tissulaire, des transporteurs transmembranaires, de la vascularisation des différents organes. Chez le nouveau-né et le nourrisson, la distribution est modifiée par des différences dans la composition corporelle. L'eau corporelle totale (40 % chez le nouveau-né et 20 % chez l'adulte) et le compartiment extra-cellulaire (70 à 75 % chez le nouveau-né et 50 à 55 % chez l'adulte) sont plus importants ; le tissu graisseux (15 % chez le nourrisson et 20 % chez l'adulte) est moins important. Ceci affecte principalement les médicaments distribués dans l'eau totale et, de façon moindre, les médicaments liposolubles, d'autant plus que le rapport eau/lipides du tissu graisseux est plus élevé chez le nouveau-né que chez l'adulte. L'équilibre formes liées plasmatiques/formes liées tissulaires est fréquemment modifié car la quantité et l'affinité des protéines plasmatiques sont plus faibles chez le nouveau-né affectant principalement les médicaments fortement liés [6]. Le déplacement possible de la bilirubine liée à l'albumine a été responsable d'accidents toxiques néonataux, ce qui explique la contre-indication de la ceftriaxone en période néonatale. La distribution n'est pas homogène selon les organes. Ainsi, certains antibiotiques ont une concentration tissulaire supérieure à la concentration sanguine, cf. macrolides et poumons ; rifampicine et fluoroquinolones dans les leucocytes ; aminosides et parenchyme rénal. La pénétration dans le liquide céphalorachidien conditionne le choix d'antibiotiques dans le traitement des méningites.

14.1.3 Métabolisme

Le métabolisme permet la biotransformation de molécules endogènes ou exogènes en composés plus hydrophiles, ce qui facilite leur élimination rénale. Ce métabolisme est divisé en deux phases et a lieu principalement au niveau du foie mais aussi de l'intestin et des poumons ; il permet la formation de molécules plus polaires que la molécule originelle. Chez le nouveau-né, le métabolisme est immature. Ainsi, les activités dépendant du système des cytochromes P450 (phase 1) et des enzymes de conjugaison (phase 2) sont nettement réduites et augmentent de manière indépendante les unes des autres. Il existe trois profils d'ontogenèse des cytochromes P450 [7–9] :

- enzymes exprimés durant la vie fœtale puis disparaissant progressivement au cours des deux premières années de vie (CYP3A7 et flavine mono-oxygénase [FMO1]) ;
- enzymes exprimés de manière relativement constante chez le fœtus puis augmentant après la naissance (CYP2D6, 2E1) ;
- enzymes dont l'expression débute en fin de grossesse puis augmente principalement dans les deux premières années de vie (CYP2C9, 2C19...).

En raison de cette immaturité, le phénotype est mal corrélé au génotype au cours du développement pour les médicaments présentant un polymorphisme pharmacogénétique [10]. Le risque lié à l'immaturité du métabolisme hépatique est illustré par la toxicité du chloramphénicol dont l'accumulation est responsable d'un « syndrome gris » aboutissant à un collapsus le plus souvent mortel [11].

14.1.4 Excrétion

Le rein est le principal organe responsable de l'excrétion des médicaments et de leurs métabolites. Le développement et la maturation rénale débutent précocement au cours de la vie fœtale : la néphrogenèse débute dès neuf semaines et est terminée à 36 semaines de grossesse. Les modifications du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire, la maturation des tubules rénaux et des capacités de sécrétion et de réabsorption sont importantes au cours des premières semaines de vie puis plus progressives [12,13]. L'élimination rénale des médicaments atteint ainsi des valeurs adultes entre six et 12 mois d'âge postnatal. L'utilisation de la créatininémie pour quantifier la filtration glomérulaire est difficile en période néonatale car de nombreux facteurs impactent sa détermination [12]. Les études pharmacocinétiques sur les antibiotiques à élimination rénale prédominante tels que la gentamycine [14], la tobramycine [15] ou la vancomycine [16] ont montré la nécessité d'adapter le schéma posologique en augmentant l'intervalle entre les administrations, en tenant compte du terme, de l'âge postnatal et de la fonction rénale.

14.2 Mécanismes de maturation et variabilité pharmacologique chez le nouveau-né

La variabilité pharmacocinétique en période néonatale est liée aux caractéristiques de toutes les étapes absorption/distribution/métabolisme/élimination (ADME), l'immaturité métabolique ayant un effet prépondérant. Plusieurs facteurs sont potentiellement

impliqués dans la maturation et l'ontogenèse métaboliques. Les mécanismes épigénétiques incluent des modifications des histones et de la chromatine, des modifications de la méthylation de l'ADN et une inactivation génique par ARN interférences [17]. Chez l'enfant, les études restent limitées, mais les interactions entre le profil de maturation des enzymes du métabolisme et des transporteurs des médicaments et l'environnement ont un impact important sur les doses nécessaires pour obtenir l'effet thérapeutique attendu [18].

14.3 Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique optimale

La relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) optimale des antibiotiques impact sur les schémas et les modalités d'administration (Figure 14.1). En raison des multiples facteurs de variabilité dans la disposition des médicaments, le défi est de valider un schéma posologique adapté au nouveau-né, efficace et non toxique. Les études de PK/PD et les différentes techniques de modélisation et simulation sont utilisées pour identifier les facteurs impactant le devenir et la réponse au médicament [19,20].

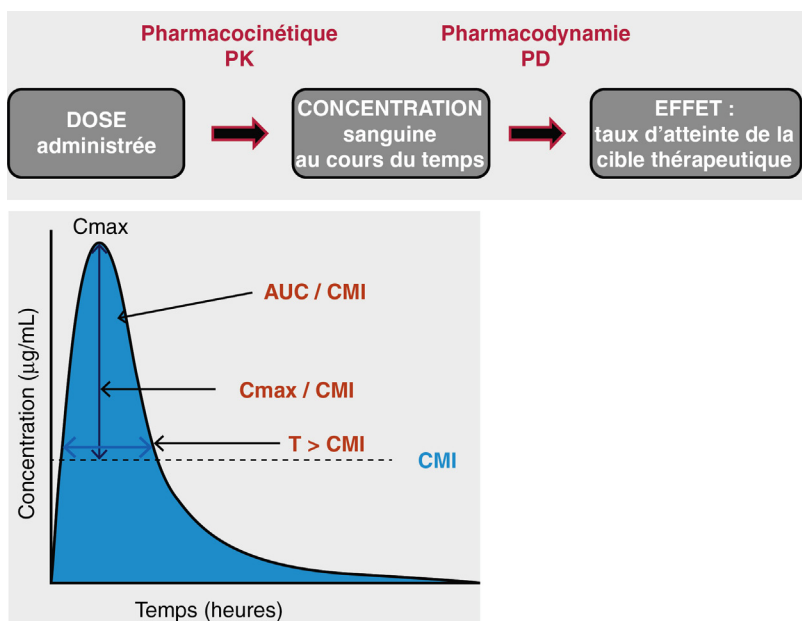


Figure 14.1 Paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) utilisés pour établir le schéma posologique des antibiotiques chez le nouveau-né. Les paramètres pharmacocinétiques dépendent du patient, les paramètres pharmacodynamiques dépendent du germe.

14.3.1 Paramètres « bactériologiques » : concentration minimale inhibitrice et concentration minimale bactéricide

La concentration minimale inhibitrice (CMI) est la plus petite concentration d'antibiotique suffisante pour inhiber, in vitro, la croissance d'une souche bactérienne. La concentration minimale bactéricide (CMB) est celle qui laisse une quantité inférieure ou égale à 0,01 % de bactéries survivantes à partir d'un inoculum bactérien standardisé. Les données épidémiologiques EUCAST permettent la connaissance des niveaux de sensibilité in vitro des agents infectieux [21] et surveillent leur évolution par des mises à jour régulières. La combinaison des paramètres de bactéricidie in vitro et in vivo permet de mieux appréhender la qualité de la réponse des médicaments anti-infectieux sur le site infecté.

14.3.2 Paramètres pharmacocinétiques

La courbe de concentrations plasmatiques en fonction du temps permet de caractériser les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament :

- T_{\max} (temps de la concentration maximale) ;
- C_{\max} (concentration maximale) ;
- AUC (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps).

La détermination de la pharmacocinétique des antibiotiques doit tenir compte de l'âge et de la dimension (*size...* à ne pas traduire par « taille ») des patients : l'âge gestationnel et l'âge postnatal sont des covariables indépendantes. Les effets qui leurs sont liés ne sont pas toujours résumés par la prise en compte de l'âge post-gestationnel. Diverses méthodes de modélisation pharmacocinétique utilisant les techniques de population couplées à des simulations permettent de définir ces paramètres chez les nouveau-nés et de prendre en compte les facteurs de variabilités. Les modèles pharmacocinétiques à effet mixte prenant la population comme unité d'analyse et non pas l'individu sont un moyen d'étudier la variabilité pharmacocinétique particulièrement adapté au nouveau-né. Ces modèles sont « mixtes » car ils analysent à la fois des effets fixes et des effets aléatoires. Les effets fixes concernent par exemple l'impact d'une covariable, telle que le poids, sur la variabilité interindividuelle, l'effet aléatoire concerne la variabilité non expliquée par les effets fixes. Ainsi, les covariables explicatives sont utilisées pour identifier la part prédictible de la variabilité interindividuelle.

14.3.3 Modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

La relation PK/PD d'un antibiotique est donc un paramètre de grande importance dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique. Elle varie d'un agent anti-infectieux à l'autre en fonction de la classe à laquelle il appartient. Les modèles PK/PD permettent de décrire les relations entre le médicament (dose/concentration/exposition) et

l'effet en fonction du temps. Ils utilisent les différences physiologiques caractérisant les différents groupes d'âge, prenant aussi en compte les caractéristiques physico-chimiques de la molécule étudiée. Leur utilisation a un rôle essentiel dans l'estimation de la dose adaptée aux différents groupes d'âge en pédiatrie et sont d'ailleurs recommandés dans diverses recommandations [22].

En antibiothérapie, les principaux paramètres PK/PD incluent :

- $T > CMI$: temps entre deux administrations durant lequel la concentration de l'antibiotique est supérieur à la CMI ;
- AUC/CMI : rapport de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps sur la CMI ;
- CMP : concentrations prévenant les mutations ;
- fenêtre de sélection des mutations : écarts entre CMI et CMP : intervalle de concentrations permettant la sélection de résistance ;
- effet post-antibiotique : temps nécessaire pour que les colonies bactériennes recommencent à croître d'une unité logarithmique lorsque la concentration de l'antibiotique descend en dessous de la CMI.

Ces paramètres PK/PD ont permis de classer les antibiotiques de façon nouvelle et de déterminer le monitoring thérapeutique le plus adéquat (Tableau 14.1). L'adaptation des doses et des intervalles en fonction des données PK/PD doit donc être utilisée en néonatalogie, de manière encore plus importante que dans les autres groupes d'âge, en raison des modifications rapides et importantes liées à la croissance et la maturation des nouveau-nés.

Tableau 14.1 Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) en fonction de la classe d'antibiotiques

	Bactéricidie concentration- dépendante	Bactéricidie temps-dépendante	Bactéricidie mixte (concentration- et temps- dépendants)
Antibiotiques	Aminoglycosides Métronidazole Échinocandines	Bêta-lactamines Linézolide Érythromycine	Fluoroquinolones Glycopeptides Tétracyclines Triazolés
Paramètre d'efficacité	Rapport C_{max}/CMI optimisé	Concentration en permanence 4 fois supérieure à la CMI	Aire sous la courbe/CMI optimisée
Atteinte de l'efficacité	Augmenter la dose en ajustant l'intervalle en fonction de l'AG	Dose de charge et intervalles plus rapprochés	Augmenter la dose et intervalles plus rapprochés

AB's : antibiotiques ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; C_{max} : concentration maximale ; AG : âge gestationnel.

14.4 Nécessité d'une mise en place d'études des agents anti-infectieux en néonatalogie

14.4.1 Études des agents anti-infectieux

Les études des agents anti-infectieux utilisés en néonatalogie sont encore insuffisantes et manquent parfois de rigueur méthodologique et de puissance. Des études sont encore nécessaires pour valider les schémas d'administration s'adaptant mieux à la période néonatale en termes de relation PK/PD qui est encore mal prise en compte [23]. Leur utilisation doit être privilégiée pour réduire l'escalade thérapeutique avec le risque d'émergence de nouvelles formes de résistance microbienne. La réglementation européenne instaurée en 2007 a permis d'améliorer la labellisation pédiatrique pour les nouvelles molécules. Elle est restée toutefois sans grand effet pour les médicaments génériques. Les différents programmes européens (FP7 et FP8) sont des moyens d'assurer un financement adéquat. L'application de ces recherches dans le domaine des anti-infectieux en néonatalogie est en cours grâce à des projets européens comme TINN et TINN2.

14.4.2 Variabilité pharmacocinétique : pourquoi s'y intéresser en néonatalogie ?

Les études pharmacocinétiques permettent de lier dose et exposition. Connaître les variables influençant cette relation permet donc de « prédire » la dose à utiliser chez un enfant donné. En pédiatrie, les covariables importantes sont l'âge gestationnel et l'âge postnatal, le poids, la « dimension » et la pharmacogénétique. On sait que les espèces « de petite taille » tolèrent mieux les médicaments que celles de grande taille, ou, en d'autres termes, que la dose croît « moins vite que celle directement prédite par le poids » : la dose « extrapolée du poids de l'adulte » est trop faible chez l'enfant et à l'inverse trop élevée chez le nouveau-né immature car les modifications physiologiques et notamment de l'élimination n'évoluent pas proportionnellement au poids. Ainsi, la dose chez l'enfant ne peut pas être définie à partir de la dose adulte en ne tenant compte que du poids, mais s'appuie sur la théorie de l'allométrie.

Pour débiter un traitement chez le nouveau-né, il est possible de prendre en compte les covariables connues. L'adaptation individuelle de la posologie de la vancomycine basée sur le poids à la naissance, le poids du jour, l'âge postnatal et la concentration de la créatinine permet d'augmenter de 40 à 70 % le nombre de nouveau-nés ayant une concentration plasmatique dans la fourchette thérapeutique sur 24 heures.

Les enquêtes menées pour harmoniser les différents schémas posologiques des anti-infectieux comme des autres médicaments utilisées chez l'enfant et le nouveau-né illustrent que ceux-ci varient en fonction de l'âge. Dans certains groupes d'enfants et en l'absence de données, la prise en compte de potentiels facteurs de variabilité non validés aboutit à des schémas posologiques variables d'un centre à l'autre ou d'un pays à l'autre, qu'il faut harmoniser en sélectionnant les plus adaptés [24].

Pour approcher la première dose dans les essais pédiatriques, la méthode « Try and Error » doit être remplacée par des études dite de *bridging*. Celles-ci permettent d'approcher la dose pédiatrique à partir de données sur la molécule, de données précliniques de pharmacocinétique animale et sur les paramètres physiologiques caractérisant les différents groupes d'âge. Une étape de validation sera toujours nécessaire mais la dose initialement évaluée est alors définie scientifiquement et non plus au hasard.

Conclusion

Les schémas posologiques des anti-infectieux en période néonatale prennent en compte l'âge gestationnel et l'âge postnatal – ou leur combinaison – l'âge post-conceptionnel. Ils permettent de s'adapter à la vitesse de maturation des fonctions métaboliques hépatiques et des fonctions d'excrétion rénale. Toutefois, la variabilité inter- et intra-individuelle est importante et les anti-infectieux à index thérapeutique étroit bénéficient de la surveillance des taux sériques pour en optimiser l'efficacité et réduire le risque de toxicité.

Points forts

- Les spécificités de la pharmacocinétique des médicaments anti-infectieux en période néonatale sont liées à l'immaturité des voies métaboliques et d'excrétion.
- La prise en compte de la relation PK/PD permet d'optimiser les schémas posologiques.
- L'adaptation des posologies a pour objectifs d'augmenter l'efficacité des traitements, de réduire les risques de toxicité et l'acquisition de résistance microbienne.
- Il y a une grande variabilité des schémas posologiques d'utilisation des anti-infectieux chez le nouveau-né.
- Comme pour les autres médicaments utilisés chez le nouveau-né, beaucoup non pas d'AMM en période néonatale.

Références

- [1] Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157–67.
- [2] Strolin Benedetti M, Baltes EL. Drug metabolism and disposition in children. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:281–99.
- [3] Boyle JT. Acid secretion from birth to adulthood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:S12–16.
- [4] Hyman PE, Clarke DD, Everett SL, et al. Gastric acid secretory function in preterm infants. *J Pediatr* 1985;106:467–71.
- [5] Ginsberg G, Hattis D, Miller M, Sonawane B. Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. *Pediatrics* 2004;113:973–83.
- [6] Ehrnebo M, Agurell S, Jalling B, Boreus LO. Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human foetuses, neonates and adults. *Eur J Clin Pharmacol* 1971;3:189–93.

- [7] Hines RN. The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events. *Pharmacol Ther* 2008;118:250–67.
- [8] Koukouritaki SB, Manro JR, Marsh SA, et al. Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:965–74.
- [9] Treluyer JM, Jacqz-Aigrain E, Alvarez F, Cresteil T. Expression of CYP2D6 in developing human liver. *Eur J Biochem* 1991;202:583–8.
- [10] Leeder JS, Kearns GL, Spielberg SP, van den Anker JN. Understanding the relative roles of pharmacogenetics and ontogeny in pediatric drug development and regulatory science. *J Clin Pharmacol* 2010;50:1377–87.
- [11] Weiss CF, Glazko AJ, Weston JK. Chloramphenicol in the newborn infant. *N Engl J Med* 1960;262:787–94.
- [12] van den Anker JN, de Groot R, Broerse HM, et al. Assessment of glomerular filtration rate in preterm infants by serum creatinine: comparison with inulin clearance. *Pediatrics* 1995;96:1156–8.
- [13] Cleary GM, Higgins ST, Merton DA, et al. Developmental changes in renal artery blood flow velocity during the first three weeks of life in preterm neonates. *J Pediatr* 1996;129:251–7.
- [14] Rocha MJ, Almeida AM, Afonso E, et al. The kinetic profile of gentamicin in premature neonates. *J Pharm Pharmacol* 2000;52:1091–7.
- [15] De Hoog M, Mouton JW, Schoemaker RC, et al. Extended-interval dosing of tobramycin in neonates: implications for therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:349–58.
- [16] Zhao W, Lopez E, Biran V, et al. Vancomycin continuous infusion in neonates: dosing optimisation and therapeutic drug monitoring. *Arch Dis Child* 2013;98:449–53.
- [17] Feinberg AP. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature* 2007;447:433–40.
- [18] Blake MJ, Abdel-Rahman SM, Pearce RE, et al. Effect of diet on the development of drug metabolism by cytochrome P-450 enzymes in healthy infants. *Pediatr Res* 2006;60:717–23.
- [19] Tod M, Jullien V, Pons G. Facilitation of drug evaluation in children by population methods and modelling. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:231–43.
- [20] Johnson TN, Rostami-Hodjegan A. Resurgence in the use of physiologically based pharmacokinetic models in pediatric clinical pharmacology: parallel shift in incorporating the knowledge of biological elements and increased applicability to drug development and clinical practice. *Paediatr Anaesth* 2001;21:291–301.
- [21] EUCAST. European Committee on antimicrobial susceptibility testing. www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
- [22] Bartelink IH, Rademaler CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:1077–97.
- [23] ICH harmonised tripartite guideline. Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. www.ich.org/products/guidelines.
- [24] Leroux S, Zhao W, Bétrémieux P, et al. Therapeutic guidelines for prescribing antibiotics in neonates should be evidence-based: a French national survey. *Arch Dis Child* 2015;100:394–8.

Traitements symptomatiques des détresses vitales d'origine infectieuse

15

Infectious life-threatening distresses in neonates. Symptomatic approach

Yannick Aujard

Pôle de périnatalogie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France
mail : yannick.aujard@rdb.aphp.fr

Résumé

Les détresses vitales néonatales d'origine infectieuse sont marquées par un risque de mauvaise évolution à court terme et d'un accroissement de la morbidité secondaire. Leur prise en charge implique, en parallèle au traitement anti-infectieux, un traitement symptomatique efficace. Le choix du traitement (antibactérien, antimycotique ou antiviral) repose sur l'analyse des circonstances cliniques et les données microbiologiques statistiques. Au plan symptomatique, les détresses respiratoires impliquent le recours à une oxygénothérapie, voire une ventilation, invasive ou non. L'hypertension artérielle pulmonaire, responsable d'une hypoxémie réfractaire, relève du monoxyde d'azote. La prise en charge symptomatique des chocs septiques combine expansion volémique et médicaments inotropes dont l'échocardiographie précise le choix et les modalités. L'aspect symptomatique du traitement des détresses neurologiques repose sur le dépistage et le traitement des convulsions et surtout de l'hypertension intracrânienne fréquemment associée.

Mots-clés : Nouveau-né ; Infections graves ; Détresses vitales ; Traitements symptomatiques

Abstract

Infectious life-threatening distresses in newborn are characterized by a short-term vital risk and an increase of long-term morbidity. Their treatment combines, in the same way, efficient symptomatic measures and a good etiologic anti-bacterial, -fungal, -viral choice. This last one depends on clinical circumstances and first biological screening. Respiratory distress requires oxygen supplementation with or without invasive ventilation. The best treatment for pulmonary hypertension is inhaled nitric oxide. Hemodynamic support for septic shocks combines fluid expansion and cardiovascular drugs with functional echocardiography monitoring. Diagnosis and early treatment of seizures by anticonvulsant drugs and of intracranial hypertension by reducing stress and hyperventilation improve long-term prognosis of bacterial meningitis and meningo-encephalitis.

Keywords: Newborn; Life threatening infections; Symptomatic treatments

Les détresses vitales (DV) d'origine infectieuse ont peu de spécificités cliniques et biologiques mais leur survenue chez un nouveau-né implique d'éliminer une infection et de débiter un traitement anti-infectieux. Les traitements symptomatiques sont adaptés à la sévérité de la situation clinique mais ne dépendent pas de l'étiologie. En revanche, la précocité et l'efficacité du traitement anti-infectieux (antibiotique, anti-mycotique, antiviral) conditionne le pronostic à court/moyen terme. Ne sont abordées dans ce chapitre que les prises en charge symptomatiques des détresses respiratoires (DR), hémodynamiques et neurologiques d'origine infectieuse.

15.1 Détresse respiratoire d'origine infectieuse

Elle traduit en règle générale une atteinte parenchymateuse pulmonaire microbienne. Une DR précoce est la conséquence d'une pneumopathie congénitale dont l'expression clinique est une polypnée associée à des signes de lutte (score de Silverman) d'intensité variable [1,2]. La radiographie pulmonaire élimine un pneumothorax et peut révéler des signes évocateurs d'infection sous forme d'opacités micro- et macro-nodulaires réparties irrégulièrement dans les deux champs pulmonaires. Les images de foyer sont rares ; l'atteinte parenchymateuse peut s'associer à une atteinte pleurale.

L'importance de l'hypoxémie est, au mieux, mesurée par la saturation transcutanée en oxygène (SaO_2), rapide et non invasive. La mesure des gaz du sang précise l'importance de l'acidose et de l'hypercapnie. La perte de la régularité de la fréquence respiratoire est un signe d'épuisement annonçant, à court terme, la survenue d'apnées.

Les traitements symptomatiques dépendent de la tolérance clinique et de la SaO_2 . En l'absence de signe(s) d'épuisement ou d'hypoxémie sévère qui imposent le recours à la ventilation artificielle, invasive (intubation) ou non (ventilation nasale type CPAP), l'oxygénothérapie est fonction de la SaO_2 et devient nécessaire lorsqu'elle est inférieure à 90–92 %. Elle est délivrée par une sonde avec double canule nasale « lunettes ». Cette technique est plus facile à mettre en place et à surveiller que l'oxygénothérapie sous enceinte *hood*. Le débit est fonction du poids mais est proche de 3 L/min avec un mélange air/oxygène adapté à la SaO_2 en ciblant une saturation ne dépassant pas 96 %. Des diagrammes sont utilisables ; une proportion égale d'air et d'oxygène correspond à une concentration d'oxygène (FiO_2) de 60 % et un rapport 3 d'air pour 1 d' O_2 , à 40 %.

Le traitement anti-infectieux est choisi en fonction des circonstances d'apparition – précoces ou tardives, primitives ou secondaires – de l'âge gestationnel, des signes cliniques associés et des premiers résultats bactériologiques. Il est administré par voie veineuse, périphérique ou transcathéter, ombilical ou central. Le céfotaxime pour les pneumopathies primitives et l'association vancomycine/aminoside dans les pneumopathies nosocomiales sont les plus utilisées. Sa durée, selon les germes et l'évolution clinico-radiologique, varie de quatre à sept jours [3], plus prolongée pour les pneumopathies à mycoplasmes et à *Chlamydia*.

15.2 Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

L'HTAP est une conséquence soit du maintien de résistances pulmonaires élevées qui normalement chutent à la naissance, soit d'une réascension de ces résistances. Elle entraîne une réduction du flux artériel pulmonaire et, par conséquent, une absence d'oxygénation du sang désaturé [4]. Elle peut être « idiopathique » ou associée à une malformation (hernie diaphragmatique) ou à une inhalation méconiale ; dans près de 25 % des cas, elle complique une infection, avec ou sans atteinte parenchymateuse visible [5], le plus souvent à streptocoque B.

L'HTAP s'observe surtout chez le nouveau-né à terme et entraîne une hypoxie, avec SaO_2 inférieure à 85 % résistante à l'oxygénothérapie et une différence des SaO_2 pré- et postductales supérieure à 15 %. L'échocardiographie élimine une cardiopathie congénitale et confirme le diagnostic par la mise en évidence d'une fuite tricuspide associée à un shunt droite-gauche par le canal artériel et/ou le foramen ovale [4]. Le traitement le plus efficace est la ventilation artificielle associée au monoxyde d'azote (NO) qui permet une vasodilatation élective des territoires non ventilés ; il est utilisé au débit de 10 à 20 ppm (parties pour millions). Les traitements médicamenteux (tolazoline, prostacycline, sildénafil) sont moins efficaces mais utilisables en l'absence de NO. Un support hémodynamique pour maintenir une pression artérielle systémique normale – remplissage vasculaire et médicament inotrope (dopamine) – est souvent nécessaire [5]. En cas d'échec, les techniques d'oxygénation extracorporelle sont utilisables mais réservées à des centres spécialisés.

15.3 Détresse hémodynamique. Choc septique

Un état de choc peut compliquer toutes les infections néonatales, bactériennes, mycosiques et virales. Un choc septique peut compliquer une infection systémique ou focale, en particulier à point de départ digestif (cf. entérocolite ulcéro-nécrosante). Toutes les bactéries peuvent être en cause, le SGB étant le plus fréquent. Les infections à *Staphylococcus aureus* sécréteurs de leucocidine de Pantan Valentine (LPV), à point de départ cutané ou pulmonaire ont une évolution sévère avec un état de choc précoce [6] ; elles ont été rapportées en maternité.

Le diagnostic de choc est clinique devant une hypotension artérielle, une tachycardie, des pouls mal perceptibles, une réduction de la pression artérielle différentielle, une polypnée et des troubles vasomoteurs périphériques (cyanose, extrémités froides, temps de recoloration cutanée > 3 s). Une diurèse horaire inférieure à 0,5 mL/kg/h, une détresse respiratoire, sont souvent associées. Les troubles de la conscience peuvent traduire le retentissement cérébral du choc mais devront faire éliminer, après stabilisation hémodynamique, une localisation méningée. Une hépatomégalie, si elle peut être d'origine infectieuse, est plus souvent associée à un choc cardiogénique. Une hypoxémie, une insuffisance rénale (créatininémie), une acidose métabolique importante avec hyperlactacidémie, une thrombopénie et une CIVD sont des facteurs biologiques de gravité de l'infection.

La prise en charge immédiate suppose la mise en place d'un abord veineux fiable (cathéter central), une surveillance de la PA et si possible de la pression veineuse centrale, du débit urinaire horaire et de la saturation en oxygène. L'échocardiographie-doppler permet :

- d'éliminer une cardiopathie congénitale ;
- d'apprécier le retentissement sur la contractilité myocardique (fraction de raccourcissement du VG, pic de vélocité aortique).

Le traitement symptomatique associe [7–9] l'oxygénothérapie, souvent la ventilation artificielle, le remplissage vasculaire par albumine à 5 % ou sérum physiologique (10 à 20 mL/kg initialement), et les médicaments inotropes – dopamine ($< 8 \mu\text{g/kg/min}$) et/ou dobutamine (jusqu'à $10 \mu\text{g/kg/min}$), de préférence à la noradrénaline ($0,05\text{--}0,3 \mu\text{g/kg/min}$) ; le choix, la posologie et la durée d'administration sont au mieux précisés par les échocardiographies séquentielles. L'hydrocortisone peut être associée aux mesures précédentes, en particulier en cas de choc réfractaire et/ou de suspicion d'insuffisance surrénale ($1 \text{ mg/kg} \times 3/\text{j}$) [10].

Seul le traitement antibiotique permet de guérir l'infection. Il associe le plus souvent le céfotaxime ou l'amoxicilline à un aminoside dans les infections materno-fœtales et la vancomycine + un aminoside \pm une céphalosporine dans les infections secondaires, avec ou sans cathéter central. Une colonisation par des staphylocoques sécréteurs de LPV – ou une suspicion clinique devant une dermatite exfoliatrice – implique de modifier le traitement en associant à la vancomycine, la clindamycine qui a une activité anti-toxinique.

15.4 Détresses neurologiques

Les détresses neurologiques d'origine infectieuse révèlent ou compliquent des atteintes du système nerveux central (SNC), essentiellement les méningites bactériennes et les méningoencéphalites virales (herpès, entérovirus). Deux complications peuvent aggraver le pronostic des méningites bactériennes, les convulsions et une hypertension intracrânienne (HIC) associée à une perte de l'autorégulation du débit sanguin cérébral. Les convulsions sont dépistées cliniquement et surtout par les EEG, répétés ou en continu (aEEG). Leur traitement repose sur le phénobarbital seul ou associé à une benzodiazépine ou à la phénytoïne [11].

L'HIC, suspectée sur la réduction du volume des ventricules latéraux par l'échographie transfontanelle, est confirmée par les anomalies du flux sanguin cérébral observées par échographie-doppler (augmentation de la vélocité moyenne et de l'index de pulsatilité [12]. Le traitement préventif repose sur une réduction des agressions physiques (bruits, manipulations), le maintien d'une PA systémique et d'une PaCO_2 normales. En cas d'HIC avérée, l'hyperventilation modérée, le mannitol IV ou le glycérol per os sont utilisables. L'intérêt pronostique des corticoïdes dans les méningites néonatales n'a pas été confirmé [13].

Les méningoencéphalites sont plus souvent virales (herpès, entérovirus) que bactériennes (*Listeria*). Les troubles de la conscience et les convulsions sont leur traduction

clinique, associés à des anomalies diffuses à l'EEG. La prise en charge symptomatique est celle de l'HIC et des convulsions.

Le traitement étiologique des infections graves à entérovirus par le pléconaril n'est pas disponible en Europe [14]. Les γ -globulines polyvalentes peuvent être utilisées. Le traitement des méningoencéphalites herpétiques repose sur l'acyclovir.

Points forts

- Le pronostic des infections sévère dépend du bon choix du traitement anti infectieux et d'un traitement symptomatique efficace.
- Les détresses respiratoires impliquent le recours à une oxygénothérapie voire une ventilation, invasive ou non.
- L'hypertension artérielle pulmonaire, responsable d'une hypoxémie réfractaire, relève du monoxyde d'azote.
- Les chocs septiques nécessitent une expansion volémique par sérum physiologique ou albumine et des drogues inotropes dont l'échocardiographie précise le choix et les modalités.
- Le traitement symptomatique des détresses neurologiques repose sur le dépistage et le traitement des convulsions et surtout de l'hypertension intra crânienne fréquemment associée.

Références

- [1] Mathur NB, Garg K, Kumar S. Respiratory distress in neonates with special reference to pneumonia. *Indian Pediatr* 2002;39:529–37.
- [2] Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, editors. *Infectious diseases of the fetus, and newborn infant*. 7th ed. Elsevier Saunders ed; 2011, p. 276–96.
- [3] Engle WD, Jackson GL, Sendelbach D, et al. Neonatal pneumonia: comparison of 4 versus 7 days of antibiotic therapy in term and near-term infants. *J Perinatol* 2000;20: 421–6.
- [4] Storme L, Aubrya E, Rakza T, et al. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: impact of the perinatal environment. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:169–77.
- [5] Rocha G, Baptista MJ, Guimaraes H. Persistent pulmonary hypertension of non-cardiac cause in a neonatal intensive care unit. *Pulm Med* 2012;2012:818971.
- [6] Millet A, Desrumaux A, Gayot A, et al. Un cas de pneumopathie nécrasante à *Staphylococcus aureus* sécréteur de leucocidine de Pantón Valentine chez un nourrisson. *Arch Pediatr* 2012;19:718–21.
- [7] Wynn JL, Wog HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol* 2010;37:439–80.
- [8] Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009;37:666–88.
- [9] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580–637.

- [10] Ng PC, Lee CH, Bnur FL, et al. A double-blind, randomized, controlled study of a “stress dose” of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics* 2006;117:367–75.
- [11] Hellström-Westas L, Boylan G, Ågren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatr* 2015;104:123–9.
- [12] Ökten A, Ahmetoglu A, Dilber E, et al. Cranial Doppler ultrasonography as a predictor of neurologic sequelae in infants with bacterial meningitis. *Invest Radiol* 2002;37:86–90.
- [13] Peltola H, Roine I, Fernandez J, et al. Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial 2007;45:1277–86.
- [14] Abzug MJ. Presentation, diagnosis, and management of *Enterovirus* infections in neonates. *Paediatr Drugs* 2004;6:1–10.

Infections néonatales dans les pays en voie de développement

16

Neonatal infections in low-income countries

Marie-Claude Bottineau

Pédiatre néonatalogiste, santé publique et médecine tropicale, coordinateur du groupe de travail international de Médecins sans Frontières, département médical de MSF Suisse, 7 rue de Lausanne, Suisse
mail : Marie-Claude.BOTTINEAU@geneva.msf.org

Résumé

L'infection néonatale est la première cause de mortalité et de référence vers les hôpitaux secondaires ou tertiaires dans les pays en voie de développement. L'amélioration du diagnostic de présomption justifiant le transfert précoce de la communauté vers une structure médicale est une absolue priorité. Dominées par les klebsielles, *Escherichia coli*, staphylocoques dorés et streptocoques du groupe B (SGB), le diagnostic étiologique est rarement confirmé faute de support microbiologique. La qualité du traitement reste conditionnée par le retard fréquent au diagnostic, la gravité des présentations cliniques, la disponibilité limitée des antibiotiques de référence (liste OMS des médicaments essentiels destinés aux enfants) et des traitements symptomatiques, associés au manque de qualification du personnel, et de structures spécialisées.

Mots clés : Infections ; Nouveau-nés ; Diagnostic de présomption ; Gravité clinique ; Liste OMS des médicaments essentiels pédiatriques ; Létalité

Abstract

Neonatal infection is the first cause of deaths and referral to secondary or tertiary hospitals in low-income countries (LIC). The improvement of presumptive diagnosis in order to motivate early referral from community to health structures should be an absolute priority. Driven by *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and group B *Streptococcus* (GBS), diagnosis is rarely confirmed because of poor microbiologic support. Quality of treatment remains dependent on the delay before doing diagnosis, severity of clinical presentations, poor availability of reference antibiotics (WHO list of pediatrics essential drugs) and supportive treatments, associated with lack of qualified staff and specialized structures.

Keywords: Infections; Neonates; Presumptive diagnosis; Clinical severity; WHO pediatrics essential drugs list; Case fatality rate

16.1 Introduction

L'OMS estime la mortalité néonatale aux alentours de cinq millions de décès par an, la plupart de ces décès survenant dans les pays en voie de développement (PEVD) [1]. Les septicémies sont une cause fréquente d'hospitalisation et de décès dans les pays pauvres et la moitié survient dans les pays africains. Dans les pays à faible revenu, l'amélioration de l'identification des nouveau-nés ou petits nourrissons (moins de deux mois pour l'OMS) nécessitant une hospitalisation pour infection grave est un problème de santé publique de première importance [2].

16.2 Milieu rural : impact de la distance sur l'accès aux soins des nouveau-nés

Dans les zones périurbaines et rurales, à côté de la perception de la qualité des soins, de l'attitude des personnels de santé, et du coût global des soins et des moyens de transport, la distance jusqu'au centre de santé est un déterminant majeur de l'utilisation de ce service [3–5]. Une étude faite en zone rurale à l'ouest du Kenya objective que le taux de consultations au niveau du centre de santé décroît linéairement avec chaque intervalle de 0,5 km jusqu'à 4 km ; ensuite il se stabilise. En contrôlant pour les autres déterminants majeurs de l'accès aux soins, pour chaque kilomètre supplémentaire à parcourir entre le domicile et le centre de santé de proximité, le taux de fréquentation de ces centres de santé baisse de 34 % [4]. L'impact sur la survie des urgences néonatales (et pédiatriques) est majeur, un nombre considérable d'enfants se présentant à des stades avancés et gravissimes de la maladie initiale. Des modèles interventionnels pour les pathologies et les urgences néonatales sont donc à l'étude et nécessitent un développement et une mise en œuvre rapides [6–9].

16.3 Critères cliniques

Aucun signe clinique n'est pathognomonique d'infection néonatale [1]. Toutefois, l'OMS a défini des critères pour le diagnostic initial des infections néonatales mais la sensibilité et la spécificité de ce diagnostic clinique peuvent varier de façon considérable [1]. Afin d'améliorer les décisions au niveau communautaire, la sensibilité et la spécificité des différents symptômes et signes cliniques pris individuellement et/ou combinés en algorithmes simples ont été étudiées pour évaluer leur valeur prédictive de pathologie grave et/ou de décès chez les nouveau-nés suspects de septicémie [1,2,8,9].

16.3.1 Nouveau-nés asymptomatiques

Pour les nouveau-nés asymptomatiques, les résultats permettent de retenir les facteurs de risque (FDR) suivants [9] :

- FDR majeurs :
 - fièvre maternelle péri-partum ($T^p \geq 38^\circ\text{C}$ avant l'accouchement ou pendant le travail) ;
 - chorio-amnionite (liquide amniotique fétide et trouble) ;
 - rupture prolongée des membranes de plus de 18 heures avant l'accouchement ;
- FDR mineurs :
 - poids de naissance inférieur à 2000 g ;
 - réanimation à la naissance avec ventilation manuelle ;
 - liquide amniotique méconial qui est un FDR d'infection néonatale mais n'est pas à lui seul une indication d'antibiothérapie.

L'algorithme décisionnel suivant a été retenu pour suspecter une infection néonatale asymptomatique :

- un FDR majeur si la mère n'a pas reçu d'antibiothérapie au cours de travail (ou a reçu moins de deux doses¹) ; OU
- un FDR majeur et poids de naissance inférieur à 2000 g, que la mère ait reçu ou non une antibiothérapie en cours de travail ; OU
- deux FDR majeurs ou plus, que la mère ait reçu ou non une antibiothérapie en cours de travail ; OU
- un FDR majeur ou plus et deux mineurs ou plus, que la mère ait reçu ou non une antibiothérapie en cours de travail ; OU
- trois FDR mineurs ou plus, que la mère ait reçu ou non une antibiothérapie en cours de travail.

16.3.2 Nouveau-nés symptomatiques

Pour les nouveau-nés symptomatiques, les résultats permettent de retenir les FDR suivants [9] :

En présence d'un des signes de danger ci-contre	Hyperthermie $> 38^\circ\text{C}$ Convulsions ou mouvements anormaux Bombement de la fontanelle Apnée Distension abdominale sévère Cyanose généralisée Omphalite rouge ou sanguinolent ou purulent Pustules nombreuses ou importantes Sclérome Purpura Articulation gonflée, douloureuse et réduction des mouvements Hypoglycémie récurrente (> 2 épisodes)
--	---

¹ Une antibiothérapie administrée en cours de travail lors d'une rupture prolongée des membranes réduit le risque de septicémie pour le nouveau-né. La couverture est considérée comme efficace si au moins deux doses ont été administrées à quatre heures d'intervalle pendant le travail.



OU

En présence de deux des signes de danger ci-contre ou si l'un de ces signes de danger persiste plus d'une heure

- Hypothermie < 35,5°C ou TRC > 2"
- Impossibilité de téter efficacement
- Léthargie ou coma
- Hypotonie
- Bradypnée (FR < 30/minute)
- Tachypnée (FR > 60/minute)
- Geignement expiratoire
- Tirage intercostal
- Pâleur extrême

Il faut référer de toute urgence vers une structure médicalisée (au mieux un hôpital) et débiter les traitements d'urgence avant le transfert (voir ci-dessous)

16.4 Biologie

En l'absence de laboratoire performant et/ou de contrôle de qualité régulier (hormis dans les centres hospitaliers universitaires et/ou de référence des grandes villes), la plupart des infections néonatales des pays à faible revenu ne bénéficient généralement d'aucun support biologique que ce soit dans les sens d'une valeur prédictive positive ou négative. D'où l'intérêt apporté aux scores cliniques prédictifs de gravité décrits ci-dessus qui se veulent très sensibles mais aussi les plus spécifiques possible afin de limiter les antibiothérapies non nécessaires et non dénuées d'impact en termes de développement de résistance.

Les seuls marqueurs disponibles sont le plus souvent les marqueurs hématologiques (leucopénie, hyperleucocytose, myélémie, thrombopénie) de faible sensibilité et spécificité. Les dosages de CRP, de PCT, les hémocultures (périphériques et/ou centrales) et l'analyse du LCR sont le plus souvent indisponibles.

Les priorités actuellement généralement admises sont :

- l'amélioration de l'accès au dosage de la CRP et/ou PCT pour la qualité de leur valeur prédictive négative dans les infections précoces (99 % si la CRP est < 10 mg/L deux fois consécutivement à 12 heures d'intervalle) [10,11], ce qui permettrait de considérablement limiter les décisions de mise sous traitement et/ou d'arrêter après 48 heures pour les enfants asymptomatiques traités mais sans confirmation inflammatoire biologique. Le rapport coût/efficacité de cet examen pourrait être considérable dans les contextes africains où les femmes accouchent à la maison ou ne restent que rarement plus de 24 heures en maternité, et où une antibiothérapie parentérale avec hospitalisation a un coût et un impact considérables sur l'économie et la vie familiale ;
- la disponibilité des antigènes solubles bactériens pour le SGB et les *Escherichia coli* porteurs de l'antigène K1 dans le LCR ce qui, associé à la biologie et à l'examen direct du LCR, permettrait de reconnaître une majorité des méningites et d'avoir possiblement une orientation sur le pathogène responsable ;
- la mise au point d'un test diagnostique néonatal rapide pour le SGB ce qui, même en l'absence de capacité à différencier colonisation et infection, permettrait de mieux gérer les mises sous traitement des nouveau-nés suspects d'infection.

16.5 Radiologie

Peu sensible et peu spécifique, la radiographie est peu disponible (problème de proximité) dans les contextes sanitaires du Sud. Pratiquement impossible en urgence, elle ne doit jamais différer une mise sous traitement et pose souvent secondairement des contraintes de transport insurmontables. Par ailleurs, elle a aussi un coût trop important pour la majorité des familles et reste généralement de qualité médiocre, ce qui limite considérablement son intérêt et donc son utilisation.

16.6 Spécificités de l'épidémiologie microbienne

Décrites dans la seconde partie du Chapitre 2, nous rappelons ci-dessous quelques spécificités des pays en développement.

16.6.1 Au cours de la première semaine de vie

Au cours de la première semaine de vie, en communautés comme dans les hôpitaux, les principaux pathogènes rencontrés sont les klebsielles (22–25 %), puis les *E. coli* (15–16 %) et les staphylocoques dorés (12–18 %). Dans les hôpitaux, les *Proteus* et les *Pseudomonas* prévalent aussi : environ 13 % chacun ; beaucoup sont porteurs d'une BLSE (jusqu'à plus de 50 %) et donc résistants aux céphalosporines de troisième génération (C3G). Ainsi, les entérobactéries constituent la première cause d'infection néonatale précoce : 51,5 % [12]. Les SGB sont moins fréquents (7–8 %) en dépit d'un important portage maternel ; mais d'importantes variations régionales sont rapportées [12–16]. Le rôle limité du SGB dans les infections néonatales précoces des pays en voie de développement (PEVD) est d'ailleurs discuté. Les méningites néonatales précoces sont dominées par les bacilles Gram négatif dans la plupart des études mais une publication récente du Malawi, sur 259 nouveau-nés et nourrissons de moins de deux mois, rapporte une prédominance du SGB (45 %), suivi du *Streptococcus pneumoniae* (21,7 %) et des salmonelles non typhiques (SNT) (11,7 %) [17].

16.6.2 Après la première semaine de vie

Après la première semaine de vie, les principaux pathogènes rencontrés sont les staphylocoques dorés (14–28 %), les SGB (12 %) et les *S. pneumoniae* (5–14 %), qui prédominent au cours de la période post-néonatale immédiate (27 %). Ils sont suivis des entérobactéries dont les klebsielles et des *Pseudomonas* (13 % chacun), des différentes SNT (13 %) et des *Proteus* (10 %) [15]. Les méningites néonatales tardives sont, dans la plupart des études, dues à part égale aux bacilles Gram négatif et aux *S. pneumoniae*, en particulier le sérotype 2 ; ce dernier est également prédominant dans les méningites de la période post-néonatale immédiate (43 %) [13].

Les données actuelles plaident en faveur d'une origine nosocomiale de la majorité des infections à bacilles Gram négatif (klebsielles, *Pseudomonas* et *Enterobacter*) ainsi que celles à staphylocoques dorés, en raison du manque d'hygiène au cours ou au décours de l'accouchement [1,18].

16.6.3 Tétanos néonatal

Le tétanos néonatal (voir Chapitre 10), exceptionnel dans les pays développés, reste une cause significative d'infection bactérienne et de mortalité néonatale dans les pays pauvres. Toutefois, il ne représente globalement que 1 % des décès néonataux et son incidence est très variable d'un pays à un autre [19,20].

16.6.4 Autres infections

Le paludisme (Chapitre 13) et les autres infections parasitaires, la tuberculose, les infections fongiques, les infections virales (VIH et autres virus) – sexuellement transmises ou non – impactent relativement peu la mortalité néonatale des PEVD en comparaison des infections bactériennes non tuberculeuses. Le manque presque total de données épidémiologiques justifie de se focaliser – en termes de démarche diagnostique et thérapeutique – sur les infections bactériennes non tuberculeuses.

16.7 Chimiothérapie anti-infectieuse

L'OMS a défini une liste modèle des médicaments essentiels destinés à l'enfant [21]. Cette liste est revue régulièrement et la dernière version (quatrième édition) est celle d'avril 2013, révisée en octobre 2013. Cette sélection est un élément constitutif des politiques pharmacologiques nationales et vise à améliorer l'accès aux médicaments essentiels par une meilleure disponibilité en médicaments de qualité, c'est-à-dire efficaces et présentant peu d'effets indésirables, à des coûts abordables à l'échelle de l'individu et de sa communauté. Cette politique largement suivie par les ministères de la Santé des pays pauvres conditionne les disponibilités thérapeutiques et vise à faciliter l'accès aux soins des individus. Toutefois, environ 50 % de la population africaine n'a pas accès aux médicaments essentiels : pauvreté des zones rurales, instabilité politique, migrations, gestion inadéquate, ressources humaines insuffisantes et/ou peu compétentes...

La liste principale [21] correspond aux besoins minimaux d'un système de soins de santé de base (meilleure efficacité, meilleure innocuité, meilleur rapport coût/efficacité) pour les maladies prioritaires. La liste complémentaire [21] correspond aux besoins minimaux pour des maladies prioritaires nécessitant une formation spécialisée et/ou en raison de leur coût systématiquement plus élevé et/ou de leur rapport coût/efficacité moins bon dans certains contextes.

Le marché des contrefaçons pharmaceutiques (incluant les antibiotiques) avec peu ou pas de principe actif (sous-dosages, copies illicites, qualité médiocre et instabilité...) est largement développé en Afrique, en Asie et dans la plupart des pays pauvres [22]. Ce problème majeur associé à l'automédication, aux prescriptions inadéquates, à l'absence quasi totale de microbiologie et à la vente en vrac (médicaments périmés, déconditionnés...) aggrave considérablement l'accès des petits patients à une chimiothérapie anti-infectieuse de qualité, favorise le recours aux thérapies traditionnelles et l'émergence de résistance y compris en zones communautaires.

16.7.1 Antibiotiques généralement disponibles dans les PEVD et choix thérapeutiques proposés [9,21] (Annexe 16.1)

16.7.1.1 Suspicion d'infections – Nouveau-nés asymptomatiques (le plus souvent en maternité et/ou centres de santé)

- Premier choix : ampicilline i.v. + gentamicine i.m. OU
- Deuxième choix : pénicilline procaine forte (PPF) i.m. + gentamicine i.m. (si i.v. impossibles dans le contexte considéré) ; OU
- Troisième choix : ceftriaxone i.m. + gentamicine i.m. (si i.v. impossibles dans le contexte considéré et PPF indisponible).

16.7.1.2 Suspicion d'infections – Nouveau-nés symptomatiques (en hôpitaux de district et/ou provincial/régional/national)

- Premier choix : ampicilline (ou cloxacilline selon contexte et clinique) i.v. + gentamicine i.v. en l'absence de méningite ou ampicilline (ou cloxacilline selon contexte et clinique) i.v. + céfotaxime i.v. (si méningite associée).
- Deuxième choix (échec du traitement de première ligne) : ampicilline (ou clindamycine selon contexte et clinique) i.v. + amikacine i.v. en l'absence de méningite ou ampicilline (ou cloxacilline selon contexte et clinique) i.v. + ceftazidime i.v. (si méningite associée).

16.7.1.3 Infections nosocomiales et entérocolite ulcéro-nécrosante (en hôpitaux de district et/ou provincial/régional/national)

- Premier choix : céfotaxime i.v. + gentamycine i.v. + métronidazole i.v.
- Deuxième choix (échec du traitement de première ligne) : ceftazidime i.v. + amikacine i.v. + clindamycine i.v....

À noter que :

- céfotaxime, ceftazidime et clindamycine sont sur la liste complémentaire de l'OMS et sont exceptionnellement disponibles ;
- vancomycine et imipénème, également sur la liste complémentaire, ne sont globalement pas disponibles ;
- enfin, l'amikacine, normalement réservé à des centres spécialisés pour le traitement de deuxième intention de la tuberculose multirésistante dans les PEVD est exceptionnellement utilisé aussi par MSF en deuxième ligne pour les infections graves néonatales.

Plus de 40 % des infections néonatales sont dus à des pathogènes résistants à la fois aux associations pénicilline/ampicilline + gentamycine et aux C3G utilisées de façon exponentielle comme traitement alternatif de choix dans ces contextes. Une révision des recommandations internationales pour l'antibiothérapie de deuxième ligne des pays à faible revenu est une nécessité urgente mais s'annonce difficile. Elle passe de façon obligatoire par l'amélioration de la surveillance bactériologique et des profils de résistance dans les hôpitaux de districts et régionaux des zones rurales des PEVD [16].

16.7.2 Antifongiques disponibles dans les PEVD [6,21]

En présence de critères de risque évocateurs d’une possible infection fongique : grande prématurité ($AG < 32$ semaines), petit poids de naissance ($PN \leq 1500$ g), souffrance per-natale avec score d’Apgar inférieur à 5 à cinq minutes, ventilation à l’Ambu avec masque, mise en place de cathéter i.v., absence d’alimentation entérale et donc nutrition parentérale totale, entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN), colonisation fongique cutanée et/ou digestive, administration de céphalosporine (céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime), administration prolongée d’antibiotiques, administration de corticoïdes, administration d’antagonistes des récepteurs histaminiques de type 2, suspicion d’infection nosocomiale..., il paraît justifié de discuter l’adjonction d’un antifongique comme le fluconazole i.v. (liste principale des médicaments essentiels pédiatrique principale) 6 mg/kg/j (3 mg/kg/j en cas d’insuffisance rénale) $\times 10$ à 21 jours. L’amphotéricine B i.v. est aussi disponible sur la liste complémentaire mais sa toxicité en limite l’utilisation chez les nouveau-nés. Les autres triazolés (itraconazole, voriconazole et posaconazole) et les nouveaux antifongiques systémiques, échinocandines (Chapitre 11) ne sont pas disponibles.

16.7.3 Antiviraux hors VIH disponibles dans les PEVD [9,21]

En 2015, en regard de la liste des médicaments essentiels pédiatriques de l’OMS, le seul antiviral (non anti-VIH) disponible est l’aciclovir pommade ophtalmique et en ampoules injectables ($10\text{ mL} = 500\text{ mg}$) destinés aux nouveau-nés à risque élevé d’infection herpétique et/ou d’infection herpétique confirmée : 20 mg/kg/8 h (15 mg/kg/12 h si moins de 2 kg ou moins de 35 semaines) $\times 10$ (asymptomatique), 14 (symptomatique) ou 21 (encéphalite) jours. Malheureusement, le ganciclovir, gel ophtalmique à 0,15 % et en ampoules injectables, n’est pas sur la liste pédiatrique OMS et, en conséquence, non disponible au Sud pour les infections à CMV.

16.7.4 Antiviraux contre le VIH disponibles dans les PEVD (recommandations OMS juillet 2013) [9,23]

16.7.4.1 Femmes déjà sous traitement antirétroviral (TAR) lorsqu’elles débutent leur grossesse ou planifient leur grossesse

Grossesse	Travail et accouchement	Post-accouchement	
Mère	Mère	Mère	Nouveau-nés
Continuer le TAR	Continuer le TAR	Continuer le TAR	NVP* journalière débutée aussi rapidement que possible dès la naissance et pendant 6 semaines

*NVP : névirapine.

Pour les femmes sous régime contenant de l'éfivarens (EFV) : continuer le même régime thérapeutique.

Pour les femmes sous régime contenant de la nivérapine (NVP) : continuer le même régime thérapeutique sans tenir compte du taux des CD4 et surveiller la toxicité hépatique.

Pour les femmes sous régime contenant du ténofovir (TDF) : continuer le même régime thérapeutique. Le TDF est sans risque pour la grossesse. Surveiller la *clearance* de la créatinine comme pour tout adulte sous TAR. L'absence d'accès à la surveillance de la créatinine ne doit pas être un obstacle à l'utilisation du TDF puisqu'il reste le choix le moins toxique des inhibiteurs nucléosidiques (INTI).

Pour les femmes sous régime contenant du stavudine (d4T) : remplacer le d4T par le TDF. Si la surveillance de la créatinine est possible et que la ligne de base de la *clearance* de la créatinine est inférieur à 50 mL/min, remplacer le d4T par l'AZT si l'Hb est supérieur à 8 g/dL, et par l'ABC dans les autres cas.

Pour les femmes sous régime de deuxième ligne : continuer le même traitement.

16.7.4.2 *Traitement antirétroviral pour les femmes nouvellement diagnostiquées infectées par le VIH*

Le régime préférentiel de la première ligne du TAR doit être choisi en tenant compte des protocoles locaux pour adultes et adolescentes dans le pays considéré.

Grossesse	Travail et Accouchement	Post-accouchement	
Mère	Mère	Mère	Nouveau-nés
Débuter le TAR dès que possible	Continuer le TAR	Continuer le TAR	NVP* journalière débutée aussi rapidement que possible dès la naissance et pendant 6 semaines

*NVP : névirapine.

Pendant la grossesse : débuter le TAR sans tenir compte de l'âge gestationnel et continuer pendant la grossesse, l'accouchement et après l'accouchement. Le régime de choix pour toute femme enceinte ou allaitante est (TDF/3TC [ou FTC]/EFV) en un comprimé unique/une fois par jour, combinaison à doses fixes. Si le TDF n'est pas disponible ou est contre-indiqué (ligne de base de la clairance de la créatinine < 50 mL/min) puis AZT/3TC ou ABC/3TC peuvent être utilisés comme une alternative en fonction de leur disponibilité locale. Si l'EFV est contre-indiqué à la base et que les CD4 sont de plus de 250, il faut alors le remplacer par un inhibiteur de la protéase (IP) (atazanavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir).

16.7.4.3 Femmes vues lors de l'accouchement ou du post-partum

Femmes/nouveau-nés pour lesquels une intervention ne peut débuter qu'au moment de la travail/accouchement : débuter le TAR avec (TDF/3TC [ou FTC]/EFV) dès que possible ; les nouveau-nés doivent recevoir chaque jour la NVP pour 12 semaines.

Mères VIH positives diagnostiquées après la naissance et allaitant leur nouveau-né :

- les femmes VIH positives peuvent être vues pour la première fois après l'accouchement alors qu'elles allaitent leur enfant et donc sans avoir bénéficié du programme de PTME. Dans ces cas-là, l'enfant doit être testé avec un test adapté à son âge (test sur papier « dried blood test » [DBS] si < 18 mois ; test de diagnostic rapide [TDR] avec algorithme correspondant si > 18 mois), la mère doit débuter le TAR, mais, pour la majorité des femmes, la baisse de la charge virale à des taux indétectables va nécessiter plus de trois mois, ce qui implique pour le nouveau-né de recevoir un traitement par NVP sirop pendant 12 semaines ;
- adapter la dose de NVP au poids de l'enfant ;
- si l'enfant est testé positif (DBS positif avant 18 mois, TDR VIH positif après 18 mois), arrêter le traitement prophylactique par la NVP et débuter le TAR avec un régime ayant une base IP.

16.7.4.4 Considérations spécifiques sur le choix du TAR

Femmes débutant un traitement contenant du TDF : le manque d'accès au dosage et à la surveillance de la créatinine n'est pas une contre-indication à débuter un traitement par TDF ; mais si celui-ci est disponible, il faut doser la créatinine aux sixième et 12^e mois et puis tous les ans.

Femmes débutant un traitement contenant de l'AZT : vérifier l'absence clinique d'anémie avant de débuter le traitement puis à chaque visite clinique au cours des premières 12 semaines (si possible dosage au laboratoire initial servant de ligne de base puis Hb1, Hb2, Hb3...). Si Hb inférieure à 8 g/dL comme ligne de base ou au cours de la surveillance, remplacer l'AZT par une alternative INTI (TDF, ABC) et investiguer et traiter l'anémie.

Femmes co-infectées par la tuberculose : choisir un TAR à base d'EFV : préférentiellement (TDF/3TC [ou FTC]/EFV) en combinaison fixe (1 cp unique/j) ; le traitement antituberculeux doit être débuté en premier et le TAR débuté deux semaines plus tard.

Femmes co-infectées avec l'hépatite B chronique : choisir un TAR contenant TDF/3TC (TDF/3TC [ou FTC]/EFV). Surveiller les transaminases comme recommandé dans la co-infection VIH/hépatite B ; ne pas oublier la vaccination contre l'hépatite B au nouveau-né.

16.7.5 Antiparasitaires disponibles dans les pays en développement (Chapitre 13)

16.7.5.1 Paludisme

Chez les nouveau-nés symptomatiques :

- l'artésunate et ses dérivés ont remplacé la quinine ;
- l'artésunate i.v./i.m. est le traitement de premier choix [7,21,24]. Le relais oral par l'artémisinine en combinaison thérapeutique (ACT) pendant trois jours doit être discuté après un minimum de trois doses d'artésunate i.v./i.m. lorsque l'état clinique le permet ;
- la quinine en perfusions reste une solution alternative ou de deuxième choix [7,24] mais son utilisation en l'absence de personnel qualifié reste problématique ;
- l'artéméter i.m. est le traitement de troisième choix lorsque l'artésunate n'est pas disponible, lorsque le voie i.v. et donc la quinine n'est pas possible ou dans les contextes isolés en l'absence de personnel qualifié et en l'absence de signes de choc [7,24,25]. Le relais oral par l'ACT pendant trois jours doit là aussi être discuté après un minimum de trois doses i.m. lorsque l'état clinique le permet ;
- l'artésunate en capsules rectales indivisibles de 50 mg ou Rectocaps® est un traitement d'urgence à disposition des agents de santé communautaires en zones d'endémie palustre et recommandé pour tout nouveau-né et/ou nourrisson de moins de deux mois symptomatique suspect d'infection/de paludisme néonatal au moment de l'examen clinique initial à la maison ou en communauté... avant de référer à l'hôpital ou au centre de santé [26].

Chez les nouveau-nés asymptomatiques :

- les ACT sont le traitement de premier choix [7,24,25] mais souvent utilisés *off-label*, artésunate 25 mg/amodiaquine 67,5 mg (AS-AQ) ou artéméter 20 mg/luméfantrine 120 mg (AL) en co-formulation ;
- toutefois, peu d'études sont disponibles sur leur utilisation chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de deux mois. Si les dérivés de l'artémisinine sont réputés sans risque, sécurité et tolérance dépendent de la deuxième composante de la co-formulation choisie. À noter que la pyriméthamine est à éviter au cours des premières semaines de vie.

16.7.5.2 Toxoplasmose

Il est théoriquement possible de traiter la toxoplasmose congénitale (stabilisation), bien qu'aucune guérison ne soit actuellement possible. Toutefois, le diagnostic reste excessivement difficile en zone tropicale faute de moyens. De plus, les régimes thérapeutiques basés sur les associations pyriméthamine (liste OMS principale pédiatrique) [21], sulfadiazine (liste OMS principale pédiatrique) [21] et suppléments de leucovorine calcique (non disponible) puis spiramycine (non disponible), pyriméthamine, sulfadiazine et suppléments de leucovorine calcique ne sont pas non plus totalement disponibles.

16.8 Traitements symptomatiques dans les PEVD

16.8.1 L'oxygène comme médicament essentiel : une priorité

Outre les infections respiratoires aiguës, néonatales incluses, première cause de mortalité chez les jeunes enfants, les autres principales causes d'hypoxie néonatale en milieu tropical sont l'asphyxie per-natale, les détresses respiratoires et apnées néonatales, les chocs septiques et les autres infections sévères néonatales. L'hypoxie, le plus souvent par manque de source d'oxygène disponible, contribue directement à 1,5 millions de décès pédiatriques et/ou néonataux par an) [27]. Les études conduites en Afrique subsaharienne (12 pays et 231 structures sanitaires dont 38 % de centres de santé) objectivent une disponibilité moyenne permanente de 43,8 %, toutes sources confondues : cylindres (29,1 %), concentrateur fonctionnel (24,6 %), autres (46,3 %) [27]. L'OMS a donc lancé un appel pour une action internationale afin que l'oxygène soit un médicament essentiel, inclus dans le paquet global des soins de santé primaires disponible dans tous les centres de santé [27,28], et une meilleure utilisation de l'oxygène (protocoles, formation, vidéos, supervision, maintenance...). Toutefois, ni les bouteilles, ni les concentrateurs ne conviennent à toutes les situations et une évaluation simple des options permettrait de déterminer, pour chaque contexte, la meilleure solution et les modalités pour assurer un approvisionnement fiable. L'exemple gambien devrait être applicable à d'autres pays à faibles ressources [29] et le recours à l'oxygène, particulièrement en néonatalogie, devrait être systématiquement associé au recours à l'oxymétrie de pouls (surveillance permanente), au répartiteur d'oxygène (débitmètre propre à chaque nouveau-né branché sur une même source) par l'intermédiaire de lunettes nasales spécifiques aux prématurés et nouveau-nés (débit limité à 2 L/min afin d'éviter le barotraumatisme) associés à une surveillance et une adaptation des débit en fonction des besoins spécifiques propres à chaque enfant [9].

16.8.2 La « *continuous positive airway pressure* » : un début difficile mais prometteur

L'introduction au cours de la dernière décennie de la ventilation nasale non invasive (VNI) par CPAP (*continuous positive airway pressure*) nasale dans quelques pays parmi les plus pauvres, Malawi (MoH) [30], Rwanda (MoH) [31], Haïti (MSF), Pakistan (MSF)... s'est soldée par une réduction considérable (jusqu'à 50 %) de la mortalité néonatale et pédiatrique. Si cette technique de VNI reste encore très mineure et réservée à quelques hôpitaux de référence, la formation des personnels et la simplification des matériels nécessaires (concentrateurs air-oxygène avec circuit spécifique à prix modique)... devraient s'avérer prometteuses.

16.8.3 La reconnaissance et la prise en charge des états de choc

La reconnaissance des états de choc reste un problème au sein de nombreuses structures de santé des pays pauvres. De nombreux programmes de formation permettent

d'améliorer diagnostic et prise en charge dans la mesure des possibilités et en fonction des niveaux de soins considérés :

- le CCM-E (*community case management-essentials*) : prise en charge des maladies courantes de l'enfant au niveau communautaire – les fondamentaux ;
- IMPAC (*integrated management of pregnancy and childbirth*) : prise en charge intégrée de la grossesse et de la naissance ;
- C-PCIME : prise en charge intégrée des maladies de l'enfant avec son volet communautaire et l'inclusion des nouveau-nés et des urgences néonatales (mise à jour 2010) ;
- ETAT (*emergency triage assessment and treatment*) : triage évaluation et traitement d'urgence (TETU).

Deux procédures d'urgence pédiatriques incluent aussi dans la prise en charge des états de choc, l'oxygénothérapie [9,27,29] et la mise en place d'une voie intra-osseuse sur un nouveau-né en détresse vitale quand un accès veineux ne peut être sécurisé [9,32,33].

La prise en charge repose sur l'oxygénothérapie, le remplissage vasculaire rapide (NaCl 0,9 %), les antibiotiques i.v. \pm artésunate i.v. et si nécessaire l'épinéphrine en courtes perfusions. La dopamine est la seule amine pressive répertoriée sur la liste pédiatrique OMS des médicaments essentiels (liste complémentaire) [21]. Elle est peu disponible en pratique sauf dans les grands centres de référence. Par ailleurs, pousse-seringues électriques, moyens de surveillance continue, etc. nécessaires à une prise en charge de qualité sont eux aussi le plus souvent indisponibles [9] (Figure 16.1, algorithme).

16.8.4 Convulsions, hémorragies digestives et alimentation parentérale exclusive

16.8.4.1 Convulsions

Leur prise en charge repose quasi exclusivement sur le phénobarbital i.v./i.m. et la phénytoïne i.v./i.m., tous les deux sur la liste pédiatrique principale de l'OMS. Les convulsions et spasmes du tétanos requièrent également de hautes doses de diazépam IR/i.m./i.v... Toutefois, la toxicité potentielle directe et possiblement létale de l'alcool benzylique utilisé comme conservateur dans ces formulations les contre-indique pour cette indication (doses élevées) [34]. L'utilisation d'une émulsion i.v. sans alcool benzylique pour conservateur est actuellement à l'étude.

16.8.4.2 Ulcères et gastrites aiguës

L'oméprazole est l'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) de référence (liste principale) associé aux autres mesures habituelles [9] (Annexe 16.2, tableau de surveillance digestive [9]).

16.8.4.3 Alimentation parentérale exclusive

Aucune solution de perfusion prête à l'emploi satisfaisante et aucun supplément lipidique et/ou protéique ni même vitaminique adapté aux nouveau-nés/prématurés

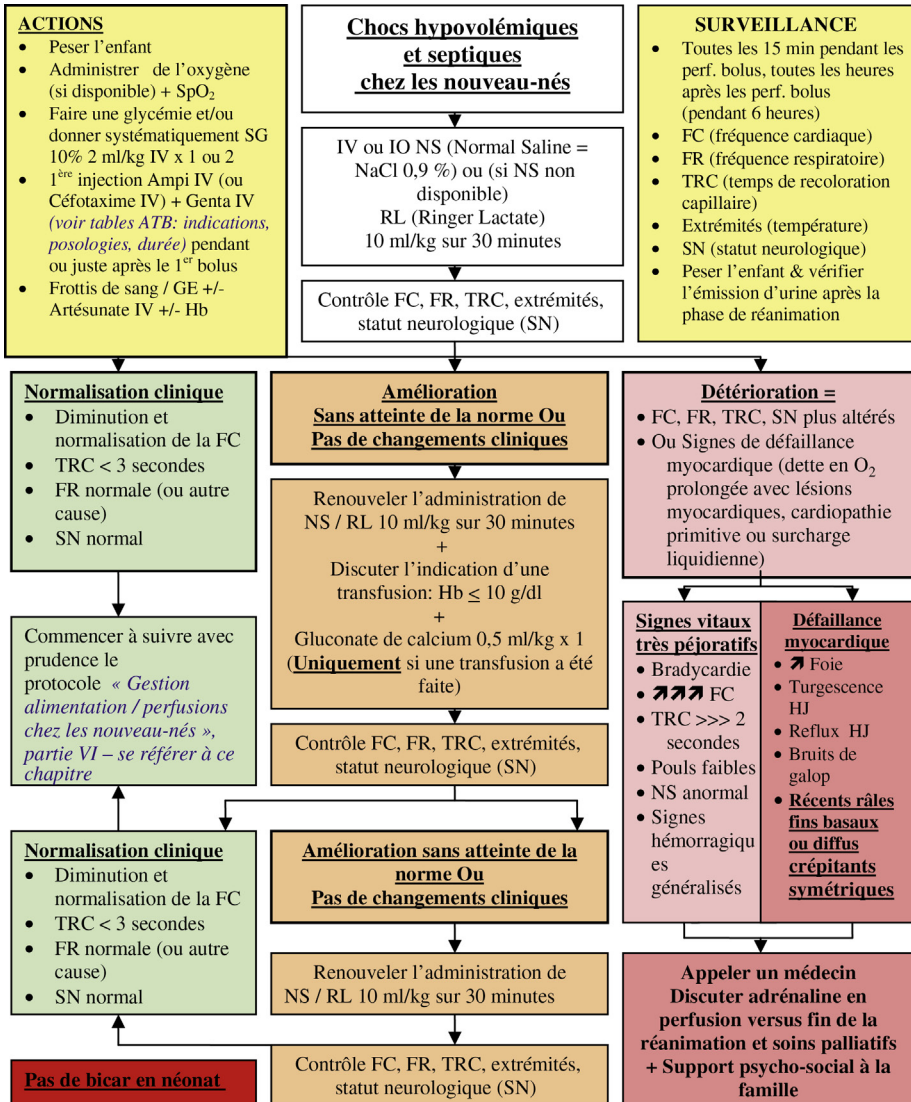


Figure 16.1 Algorithme de prise en charge des états de choc en zones reculées [9].

ne sont actuellement disponibles dans les pays pauvres. Cette carence interdit toute alimentation parentérale exclusive prolongée, même durant quelques jours, et hypothèque dramatiquement les possibilités de survie des enfants en état de souffrance digestive, en particulier au décours des états de choc septique, au cours et au décours des ECUN... De la même façon les cathéters centraux sont indisponibles et les conditions d'hygiène des services le plus souvent propices aux infections nosocomiales ne permettent aucune procédure invasive sans gravement impacter négativement la survie.

16.8.5 Prise en charge immédiate avant transfert des urgences néonatales (moins de 2 mois) – Recommandations MSF adaptées aux contextes d'urgence, aux zones reculées et au personnel à qualification limitée [9]

Toutes détresses vitales	<p>Ampicilline i.v./i.m. (à remplacer par la cloxacilline i.v. si origine cutanée ou ombilicale clinique) + gentamycine i.m.</p> <p>Ou (alternative en 2^e choix si i.v. correctes impossibles dans le contexte pour éviter des injections i.m. multiples)</p> <p>Ou (alternative en 3^e choix en l'absence de pénicilline forte [PPF])</p> <p>Ceftriaxone i.m. + gentamycine i.m.</p>
Cyanose et/ou détresse respiratoire	<p>Si possible, en fonction du contexte de travail</p> <ul style="list-style-type: none"> – Oxygène avec lunettes pour nourrissons ou prématurés – Débit max 2 L/minute – Sous contrôle d'un oxymètre de pouls – SpO2 désirée : 90–95 % (tous les nouveau-nés à terme et prématurés)
Apnée ou rythme respiratoire trop lent (< 30/minute)	<p>Position de la tête et SO/NG pour l'alimentation</p> <p>Ventilation appropriée avec masque et Ambu</p>
Conscience altérée et/ou convulsions → vérification de la glycémie ou supposer systématiquement qu'il y a hypoglycémie	<p>SO/NG puisque l'enfant ne peut pas téter</p> <p>SG 10 % : 5 mL/kg dans la SO/NG et à redonner une fois en l'absence d'amélioration</p> <p>Si i.v. possible préférez donner du SG 10 % : 2 mL/kg une fois à redonner une fois en l'absence d'amélioration</p> <p>Si ni SO/NG ni i.v. ne sont possibles, donnez du sérum glucosé 50 %, 1 mL/kg une fois en sublingual à redonner une autre fois en l'absence d'amélioration</p> <p>Sérum glucosé 10 % : 5 mL/kg dans la SO/NG à redonner une fois en l'absence d'amélioration</p>
Convulsions	<p>Dose de charge i.m. de phénobarbital 20 mg/kg</p>
Si pas donné auparavant	<p>Vitamine K1 i.m. (ampoule 2 mg/0,2 mL) : 1 mg (0,1 mL) si PN \geq 1500 g et 0,5 mg (0,05 mL) si PN < 1500 g</p>
Environnement thermal adapté	<p>Garder le nouveau-né au sec avec un bonnet chaud pour diminuer les pertes thermiques par le scalp, dans une pièce chaude (25 degrés) avec une couverture de survie ou sous une lampe chauffante si possible</p> <p>Éviter de refroidir l'enfant pendant l'examen clinique ou les examens complémentaires et vérifier régulièrement la température pour bien la maintenir correcte</p>
Surveillance rapprochée	<p>Systématique à cette étape avant le transfert en dans une unité de soins néonataux/pédiatriques</p>

16.8.6 Télémédecine et plateformes de téléphonie mobile en soins de santé primaire et soins d'urgence au sein des communautés isolées

Dans les pays pauvres, les premières expériences de télémédecine et/ou utilisation de plateformes de téléphonie mobile avec algorithmes décisionnels et thérapeutiques simples semblent prometteuses mais les études à large échelle manquent encore pour parfaitement évaluer leur impact sur la santé en zones isolées. Toutefois, elles objectivent déjà une meilleure adhérence des personnels de santé aux nouveaux outils en comparaison des guides cliniques et thérapeutiques traditionnels, souvent absents des zones reculées et rarement à jour. Elles confirment aussi qu'il est possible via cette technologie d'améliorer l'accès aux soins des plus pauvres pour un coût moins élevé et de prodiguer des soins de qualité aux enfants des zones reculées. Ceci peut s'appliquer non seulement aux soins de santé primaire mais aussi aux urgences pédiatriques et néonatales dont les infections néonatales, dans des limites bien définies [35–37].

Conclusion

Bien que très sous-évaluées (54 % des décès néonataux surviennent à la maison avant toute référence dans une structure de soins), les infections néonatales sont la cause néonatale la plus fréquente d'hospitalisation et une des trois causes majeures de décès dans les pays pauvres. La moitié de ces décès survient dans les pays africains qui ne représentent que 16 % de la population mondiale (données 2015). Dans les pays à faible revenu, l'amélioration de l'identification des nouveau-nés ou petits nourrissons (moins de deux mois pour l'OMS) nécessitant une hospitalisation pour infection grave est un problème de santé publique de première importance. Les actions et recommandations issues des instances officielles mondiales (OMS) et celles des organismes non gouvernementaux dont MSF ont permis la mise en place de protocoles et de formations destinés à prendre en charge le risque infectieux périnatal. La réduction/disparition des naissances à domicile est un des buts essentiels de ces formations.

Points forts

- Infection néonatale = première cause de mortalité et d'hospitalisation des nouveau-nés dans les PEVD.
- Retard au diagnostic et au traitement, manque de moyens et de personnel qualifié et augmentation des résistances aux antibiotiques impactent dramatiquement le pronostic.
- Le plus souvent, diagnostic de présomption en l'absence de capacité microbiologique.
- Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels destinés à l'enfant.
- Importance des traitements symptomatiques.
- L'augmentation des résistances justifie une révision urgente des antibiothérapies de seconde ligne.

Annexe 16.1 Tableau des posologies antibiotiques utilisés en néonatalogie et disponibles sur la liste des médicaments essentiels pédiatriques [9]

Antibiotique	Période néonatale		Nourrissons
	≤ 7 jours	> 7 jours–1 mois	> 1–2 mois
Pénicilline G Procaïne i.m. (ne pas utiliser en i.v.)	50 mg/kg ou 50 000 UI/kg/24 h en 1 injection unique NE PAS utiliser en cas de méningite	50 mg/kg ou 50 000 UI/kg/24 h en 1 injection unique NE PAS utiliser en cas de méningite	50 mg/kg ou 50 000 UI/kg/24 h en 1 injection unique NE PAS utiliser en cas de méningite
Ampicilline i.v./i.m. (en IVL sur 30 min ou en i.v. sur 5 min minimum)	< 2000 g : 50 mg/kg/12 h ≥ 2000 g : 50 mg/kg/8 h Méningite : < 2000 g : 50 mg/kg/6 h ≥ 2000 g : 75 mg/kg/6 h	< 1200 g : 50 mg/kg/12 h 1200–2000 g : 50 mg/kg/8 h ≥ 2000 g : 50 mg/kg/6 h Méningite : 75 mg/kg/6 h	50 mg/kg/6 h Méningite : 75 à 100 mg/kg/6 h
Cloxacilline i.v./i.m. (en IVL dilué dans G 5 % ou NaCl 0,9 % en 30–60 min ou en i.v. 5 min minimum)	< 2000 g : 25 mg/kg/12 h ≥ 2000 g : 25 mg/kg/8 h Méningite : 25 mg/kg/6 h	< 2000 g : 25 mg/kg/8 h ≥ 2000 g : 25 mg/kg/6 h Méningite : 25–40 mg/kg/6 h	40 mg/kg/6 h Méningite : 50 mg/kg/6 h
Céfotaxime i.v./i.m. (dilué en 20 min ou en i.v. en 3 min minimum)	50 mg/kg/12 h	50 mg/kg/8 h	50 mg/kg/6 h
Ceftriaxone i.v./i.m. (en IVL sur 60 min ou en i.v. en 3 min minimum)	50 mg/kg/24 h À éviter chez les < 2 kg si possible Méningite : 50 mg/kg/12 h	< 2000 g : 50 mg/kg/24 h ≥ 2000 g : 50 mg/kg/24 h Méningite : 100 mg/kg/24 h	50 mg/kg/24 h Méningite : 100 mg/kg/24 h
Gentamycine i.v. (en IVL en 30–60 min ou en i.v. sur 15 min minimum)/i.m.	<div> <div>< 1500 g : 5 mg/kg/36 h < 2000 g : 3 mg/kg/24 h ≥ 2000 g : 4 mg/kg/24 h</div> <div>}</div> </div>		4–6 mg/kg/24 h

(suite)

Antibiotique	Période néonatale		Nourrissons
	≤ 7 jours	> 7 jours–1 mois	> 1–2 mois
Clindamycine i.v. (en 20–30 min)/i.m.	< 2000 g : 5 mg/kg/12 h ≥ 2000 g : 5 mg/kg/8 h	< 2000 g : 5 mg/kg/8 h ≥ 2000 g : 5 mg/kg/6 h	7,5 mg/kg/6 h
Ceftazidime i.v. (en 20–30 min)/i.m.	50 mg/kg/12 h	50 mg/kg/8 h	50 mg/kg/8 h
Métronidazole i.v. (en 30–60 min)	Dose de charge : 15 mg/kg puis : < 2000 g : 7,5 mg/kg/12 h ≥ 2000 g : 7,5 mg/kg/8 h	Dose de charge : 15 g/kg puis : < 2000 g : 7,5 mg/kg/12 h ≥ 2000 g : 7,5 mg/kg/6 h	7,5 mg/kg/6 h
Amikacine i.v. (en 30–60 min)	< 1200 g : 15 mg/kg/48 h ≥ 1200 g : 15 mg/kg/24 h Méningite : < 2000 g : 10 mg/kg/24 h pour les premiers jours ≥ 2000 g : 20 mg/ kg/24 h pour les 3 premiers jours	15 mg/kg/24 h Méningite : 20 mg/kg/24 h pour les 3 premiers jours	15–20 mg/kg/24 h

Annexe 16.2 Surveillance abdominale et conduite à tenir dans les états septiques graves néonataux, en particulier les entérocolites ulcéro-nécrosantes (ECUN) [9]

Description des aspirations gastriques/résidus	Conduite à tenir
Aspirations gastriques ≥ 3 mL/kg/repas et sales, sanglantes, vertes ou verdâtres et/ou fétides	Interruption de l'alimentation par voie digestive, installation d'une SO/NG en déclive ouverte dans un sac pour le drainage gastro-intestinal, faire un examen clinique complet incluant la paroi abdominale, les selles, les constantes vitales et discuter une possible cause infectieuse/une ECUN

(suite)

Description des aspirations gastriques/résidus	Conduite à tenir
Aspirations gastriques < 3 mL/kg/repas et sales, sanglantes, vertes ou verdâtres et/ou fétides	Jeter les résidus, sauter le repas suivant, faire un examen clinique complet incluant la paroi abdominale, les selles, les constantes vitales et discuter une possible cause infectieuse : Pas de signes de danger ou d'état général alarmant → Ré-évaluation juste avant le prochain repas pour décider de la reprise ou non, d'une voie i.v., etc. Signes de danger ou état général alarmant → Stabiliser le nouveau-né adéquatement, reprendre la gestion alimentation/perfusion en fonction du diagnostic causal et de l'évolution clinique
Aspirations gastriques < 3 mL/kg/repas et propres avec sang rouge ou noir en petite quantité	Jeter les résidus, faire un examen clinique complet incluant la paroi abdominale, les selles, les constantes vitales et discuter une possible cause infectieuse : Pas de signes de danger ou d'état général alarmant → Penser à une gastrite de stress et traiter avec oméprazole PO (i.v. lent) 0,7 mg/kg en une dose unique par 24 h le matin, sans arrêter l'alimentation Signes de danger ou état général alarmant → Stabiliser le nouveau-né adéquatement, traiter avec oméprazole, reprendre la gestion alimentation/perfusion en fonction du diagnostic causal et de l'évolution clinique
Aspirations gastriques ≥ 3 mL/kg/repas ≥ 2 fois de suite et claires (ou laiteuses)	Réinjecter les résidus et continuer l'alimentation mais maintenir la quantité du repas précédent et déduire les résidus réinjectés pour le repas suivant (ne pas augmenter, c'est-à-dire faire un palier) jusqu'au retour des résidus à la normale
Aspirations gastriques < 3 mL/kg/repas et claires (ou laiteuses)	Réinjecter les résidus et continuer l'alimentation par voie digestive en se conformant au programme établi avec déduction des résidus réinjectés

Références

- [1] Kayange N, Kamugisha E, Mwizamholya DL, et al. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza – Tanzania. *BMC Pediatr* 2010;10:39.
- [2] Young Infants Clinical Signs Study, Group. Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicentre study. *Lancet* 2008;371:135–42.
- [3] Sasaki S, Fujino Y, Igarashi K, et al. Access to a health facility and care-seeking for danger signs in children: before and after a community-based intervention in Lusaka, Zambia. *Trop Med Int Health* 2010;15:312–20.
- [4] Feikin DR, Nguyen LM, Adazu K, et al. The impact of distance of residence from a peripheral health facility on pediatric health utilisation in rural western Kenya. *Trop Med Int Health* 2009;14:54–61.

- [5] Kiwanuka SN, Ekirapa EK, Peterson S, et al. Access to and utilisation of health services for the poor in Uganda: a systematic review of available evidence. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102:1067–74.
- [6] Dutta AK. Home-based newborn care: how effective and feasible. *Indian Pediatr* 2009;46:835–40.
- [7] WHO. Pocket book of hospital care for children. 2nd ed. 2013.
- [8] Ahmed MA, Magzoub OS. Risk factors for neonatal sepsis in paediatric ward at Khartoum North Teaching Hospital, Sudan. *Basic Res J Med Clin Sci* 2015;4:37–43. [ISSN : 2315-6864].
- [9] MSF DMED OCG. Soins néonataux avancés. <https://ftp.ocg.msf.org/data/public/2b1f7b.php> ; 2015.[guide à usage interne].
- [10] Arsac M. Le nouveau-né infecté : quelle place pour quel marqueur biologique ? *Doss Biol Perinat Spectra Biol* 2007;161:68–72.
- [11] Lacaze-Masmonteil T, Rosychuk R, Robinson JL. Value of a single C-reactive protein measurement at 18 h of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F76–79.
- [12] Ouazzani K, Imbert P, Naas T, et al. Les infections néonatales précoces dans les pays en développement : un exemple, Madagascar. SPILF – Infectiologie. Poster C022. www.infectiologie.com/site/JNI09-posters.php.
- [13] Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:217–24.
- [14] Shrestha S, Shrestha NC, Dongol SS, et al. Bacterial isolates and its antibiotic susceptibility pattern in NCIU. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2013;11:66–70.
- [15] Awoniyi DO, Udo SJ, Oguntibeju OO. An epidemiological survey of neonatal sepsis in a hospital in western Nigeria. *Afr J Microbiol Res* 2009;3:385–9.
- [16] Downie L, Armiento R, Subhi R, et al. Community-acquired neonatal and infant sepsis in developing countries: efficacy of WHO's currently recommended antibiotics – systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2013;98:146–54.
- [17] Swann O, Everett DB, Furyk JS, et al. Bacterial meningitis in Malawian infants <2 months of age. Etiology and susceptibility to World Health Organization first-line antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:560–5.
- [18] Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(Suppl.):S10–8.
- [19] World Health Organization (WHO). Children: reducing mortality. Fact sheet No. 178. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/en/> ; September 2014.
- [20] Lawn JE, Kerber K, Enweronu-Laryea C, Cousens S. 3.6 million neonatal deaths – What is progressing and what is not ? *Semin Perinatol* 2010;34:371–86.
- [21] OMS. Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels destinés à l'enfant. Quatrième liste (avril 2013, révisée en octobre 2013). Site internet de l'OMS relatif aux médicaments : <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>.
- [22] Przyśwa E ; Institut de recherche anti-contrefaçon de médicaments (IRACM). Contrefaçon de médicaments et organisations criminelles : rapport d'étude. www.iracm.com ; September 2013.
- [23] OMS. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/> ; Juin 2013.[ISBN : 978-92-4-150572-7].
- [24] World Health Organization (WHO). Guidelines for the treatment of malaria. 3rd ed. Geneva : <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/> ; 2015 [ISBN : 978-92-4-154912-7].

- [25] Bottineau MC, Bichet M, Martinez D, et al. Prise en charge des formes graves du paludisme du jeune enfant en zone défavorisée : expérience en République démocratique du Congo (RDC) et les propositions de MSF Suisse. *Arch Pediatr* 2013;20(HS 1):100.
- [26] Karunajeewa HA, Reeder J, Lorry K, et al. Artesunate suppositories versus intramuscular artemether for treatment of severe malaria in children in Papua New Guinea. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:968–74.
- [27] Belle J, Cohen H, Shindo N, et al. Influenza preparedness in low-resource settings: a look at oxygen delivery in 12 African countries. *J Infect Dis Develop Ctries* 2010;4:419–24.
- [28] Graham SM, English M, Hazir T, et al. Challenges to improving case management of childhood pneumonia at health facilities in resource-limited settings. *Bull World Health Organ* 2008;86:349–55.
- [29] Howie SRC, Hill S, Ebonyi A, et al. Meeting oxygen needs in Africa: an options analysis from the Gambia. *Bull World Health Organ* 2009;87:763–71.
- [30] Walk J, Dinga P, Banda C, Msiska T. Non-invasive ventilation with bubble CPAP is feasible and improves respiratory physiology in hospitalised Malawian children with acute respiratory failure. *Paediatr Int Child Health* 2014.
- [31] Farmer PE, Nutt CT, Wagner CM, et al. Reduced premature mortality in Rwanda: lessons from success. *BMJ* 2013;346:f534.
- [32] LaRocco G, Wang HE. et al Intraosseous infusion. *Prehosp Emerg Care* 2003;7:280–5.
- [33] Fuchs S, LaCovey D, Paris P. A prehospital model of intraosseous infusion. *Ann Emerg Med* 1991;20:371–4.
- [34] American Academy of, Pediatrics. Benzyl alcohol: toxic agent in neonatal units. *Pediatrics* 1983;72:356–8.
- [35] Singh M, Das RR. Utility of telemedicine for children in India. *Indian J Pediatr* 2010;77:73–5.
- [36] Mahapatra AK, Mishra SK, Kapoor L, Singh IP. Critical issues in medical education and the implications for telemedicine technology. *Telemed J E Health* 2009;15:592–6.
- [37] Hersh WR, Wallace JA, Patterson PK, et al. Telemedicine for the Medicare population: paediatric, obstetric, and clinician-indirect home interventions. *Evid Rep Technol Assess* 2001;24(Suppl):1–32.

Immunizations in newborn

Yannick Aujard

Pôle de périnatalogie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France
mail : yannick.aujard@rdb.aphp.fr

Résumé

En France, le calendrier vaccinal ne débute qu'au troisième mois de vie pour tenir compte du phénomène de tolérance lié à l'immaturité immunitaire. Ce phénomène ne concerne pas le BCG lorsqu'il est indiqué. Le schéma actuel comprend trois injections de vaccin penta- ou hexavalent (diphtérie/tétanos/poliomyélite/coqueluche acellulaire/*Haemophilus b* + /hépatite B) à deux, quatre et 11 mois ; une vaccination complémentaire est nécessaire chez le prématuré de terme inférieur à 33 semaines à trois mois. Le programme élargi de vaccinations de l'OMS inclut les mêmes vaccins et y associe le BCG à la naissance et la possibilité de vaccin anti-poliomyélique oral qui n'est plus utilisé en France. Les gammaglobulines spécifiques (anti-hépatite B, varicelle, tétanos) ont des indications liées au contexte de la naissance. Les gammaglobulines polyvalentes ont peu d'indications reconnues en dehors de la prévention de la rougeole au cours d'épidémie en maternité.

Mots clés : Vaccins ; Diphtérie ; Tétanos ; Poliomyélite ; Coqueluche ; *Haemophilus b* ; Hépatite B ; Calendrier vaccinal ; Gammaglobulines spécifiques

Abstract

In France, recommendations for routine immunization start on the third month because of tolerance phenomena observed in the first weeks of life, except for BCG vaccination. In 2015, immunization schedule combines penta- or hexavalents vaccinations (diphtheria/tetanus/poliomyelitis/acellular pertussis/*Haemophilus b* +/hepatitis B) for infants at two, four and 11 months of age; a complementary immunization is recommended in preterm less than 33 weeks gestational age at three months. WHO recommendations are similar but BCG is recommended at birth and oral poliovirus vaccination (suppressed in France) can be used. Specific immunoglobulins (against hepatitis B, varicella-zoster, tetanus) are recommended depending on maternal and neonatal circumstances. Proven indications of polyvalent immunoglobulins use are rare except for prevention of measles in neonatal maternity wards.

Keywords: Vaccination; Immunization schedule; Diphteria; Tetanus; Poliomyelitis; Pertussis; *Haemophilus b*; Hepatitis B; Specific immunoglobulins

17.1 Introduction

L'immaturité immunitaire du nouveau-né est à la fois cellulaire et humorale. L'immunité humorale à la naissance est passive, reposant sur les γ -globulines maternelles dont le transfert transplacentaire débute à partir de la 32^e semaine (Chapitre 3) ; ce transfert est réduit chez le prématuré [1,2]. L'immaturité cellulaire touche les fonctions T et B. Conséquence de cette immaturité, l'efficacité de certains vaccins est diminuée surtout chez le prématuré et dans les semaines qui suivent la naissance. Les réponses vaccinales dépendent du mécanisme qui sous-tend l'induction de la mémoire vaccinale : bonne à la naissance pour le BCG, elle est incomplète pour les vaccins penta/hexavalents pouvant même induire un phénomène de tolérance si le vaccin est fait trop précocement. La maturation immunitaire dépend plus de l'âge postnatal que de l'âge post-conceptionnel (âge gestationnel + âge postnatal), ce qui permet de débiter les vaccinations au même âge postnatal quel que soit le terme. Cette recommandation est insuffisamment suivie, ce que démontre le retard vaccinal fréquemment observé chez l'ancien prématuré [3]. Les titres d'anticorps obtenus chez le prématuré sont inférieurs à ceux observés à terme – en particulier pour le vaccin anti-coquelucheux [4,5]. Cela a conduit à adapter le nouveau calendrier vaccinal français de 2014 [6] en conservant trois injections (au lieu de deux) de penta/hexavalents dans les 11 premiers mois de vie chez les prématurés d'âge gestationnel inférieur à 33 semaines [7]. La réalisation de la primo-vaccination avant la sortie des prématurés au début du troisième mois permet de dépister la survenue de malaise dans les heures au décours de la vaccination [8–10].

La période néonatale est à haut risque d'infections bactériennes et virales intercurrentes pour le nouveau-né et le nourrisson. Cette susceptibilité est réduite si l'entourage familial est correctement protégé et donc à jour de ses rappels vaccinaux. Un rattrapage est recommandé avant mais aussi pendant la grossesse pour certains vaccins. Le calendrier vaccinal est à respecter quel que soit le terme initial et les posologies ne doivent pas être réduites chez le prématuré. Dans certaines circonstances cliniques, des gammaglobulines, polyvalentes ou spécifiques, sont indiquées. Les transfusions de granulocytes sont devenues exceptionnelles.

17.2 Vaccins chez le nouveau-né et le jeune nourrisson

Ils sont débutés au début du troisième mois, sauf celui de l'hépatite B chez les nouveau-nés de mère ag HBs(+). Le risque accru d'infection chez le prématuré de moins de 33 semaines, en particulier pour la coqueluche, les infections invasives à *Haemophilus b* (Hib) et à pneumocoques – alors qu'elles sont accessibles à une prévention vaccinale efficace – implique de ne pas décaler les vaccinations chez l'ancien prématuré et de ne tenir compte que de l'âge postnatal [7,8–12].

17.2.1 BCG

Le BCG n'est plus obligatoire en France mais il est maintenu dans les régions (Île-de-France) et les pays où la prévalence de la tuberculose est élevée [6]. La réponse

Tableau 17.1 Vaccinations recommandées de 0 à 18 mois en 2015 en France (population générale) [6]

Vaccins	Naissance	2 mois	4 mois	11 mois	12 mois	16–18 mois
D T Coqa Polio		+	+	+		
<i>Haemophilus b</i>		+	+	+		
Hépatite B	+ ^a	+	+	+		
Pneumocoque 13		+	+	+		
Méningocoque C					+	
ROR				+		+

D : diphtérie ; T : tétanos ; Coqa : coqueluche acellulaire ; Polio : poliomyélite ; ROR : rougeole-oreillons-rubéole.

^a Injection de vaccin hépatite B si mère ag HBs(+) ou si statut sérologique inconnu.

immunitaire est identique entre nouveau-nés à terme et prématurés. Il est effectué avant l’entrée en collectivité et à la naissance en cas de risque de contagé familial [13,14].

17.2.2 Vaccins penta/hexavalents (diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche acellulaire, *Haemophilus b*, hépatite B)

Ils combinent les vaccins obligatoires (DTP) à des vaccins non obligatoires mais efficaces contre la coqueluche et *Haemophilus b* (Tableau 17.1). Les vaccins hexavalents y associent l’hépatite B. La réponse en taux d’anticorps – en particulier vis-à-vis du vaccin anti-coquelucheux acellulaire [4,5] – est moins bonne avec un schéma initial à deux doses chez le prématuré de moins de 33 semaines. Le schéma actuel de deux, quatre et 11 mois, associé à la vaccination anti-pneumococcique, est complété par une injection complémentaire à trois mois chez l’ancien prématuré de moins de 33 semaines (Tableau 17.2) [7,11,12].

17.2.3 Autres vaccins

Le vaccin anti-rougeole–oreillons–rubéole est recommandé à 12 mois avec un rappel à 16–18 mois. En contexte épidémique, le vaccin anti-grippal est recommandé à partir de six et sept mois. Le vaccin anti-rotavirus, oral, est recommandé à deux, trois et quatre mois sous surveillance digestive (risque rare d’invagination intestinale dont les parents doivent être prévenus) [15]. Le vaccin anti-méningocoque C est recommandé à 12 mois (Tableau 17.1).

Le calendrier du programme élargi de vaccination de l’OMS [16] est résumé dans le Tableau 17.3. N’y figurent pas, outre la vaccination anti-papilloma virus, celles de l’encéphalite japonaise, de la fièvre jaune (débutées à neuf à 12 mois, avec le vaccin anti-rougeoleux), de la typhoïde et du choléra (débutées à deux ans minimum). Les vaccins anti-méningococciques sont débutés à 9–18 mois pour le A, 2–11 mois pour le C et à partir de deux ans pour le quadrivalent conjugué. Le vaccin anti-hépatite A est débuté à un an et celui de la varicelle à 12–18 mois ; la grippe saisonnière à six mois.

Tableau 17.2 Calendrier vaccinal des prématurés de moins de 33 semaines d'aménorrhée, tiré de J. Gaudelus et al., 2014 [7]

Âge (mois)	0	1	2	3	4	9	11	12	16
Cas général			Hexavalent Prévenar 13® Rotavirus	Hexavalent Prévenar 13® Rotavirus	Hexavalent Prévenar 13® Rotavirus		Hexavalent Prévenar 13®	ROR Men C	ROR Men C
Mère HBs(+)	Monovalent hépatite B	Monovalent hépatite B	Hexavalent Prévenar 13® Rotavirus	Pentavalent Prévenar 13® Rotavirus	Pentavalent Prévenar 13® Rotavirus	Monovalent Hépatite B	Pentavalent Prévenar 13®	ROR Men C	ROR Men C
Risque de tuberculose			BCG						

La vaccination antigrippale est recommandée à partir de 6 et 7 mois lors de la saison épidémique. Si le statut HBs de la mère est inconnu, faire un premier monovalent hépatite B à la naissance. ROR : rougeole/oreillons/rubéole ; Men C: méningocoque C.

Tableau 17.3 Programme élargi de vaccination selon les recommandations de l'OMS en 2015 [16]

Vaccin		Âge de la 1 ^{re} dose	Dose 1 ^{res} séries	Intervalle entre les doses			Dose de rappel	Observations
				1 ^{re} à 2 ^e	2 ^e à 3 ^e	3 ^e à 4 ^e		
BCG		Le plus tôt possible après la naissance (< 24 h)	1					Exception VIH (+)
Hépatite B	Option 1	Le plus tôt possible après la naissance (< 24 h)	3	4 semaines (min) avec DTC1	4 semaines (min) avec DTC3			Prématurés et faible PN Co-administration du vaccin Groupes à haut risque
	Option 2	Le plus tôt possible après la naissance (< 24 h)	4	4 semaines (min) avec DTC1	4 semaines (min) avec DTC2	4 semaines (min) avec DTC3		
Polio	VPO + VPI	6 semaines	4 (Dose VPI à donner avec dose VPO dès 14 semaines)	4 semaines (min) avec DTC2	4 semaines (min) avec DTC3			VPO dose à la naissance Critères de risque de transmission et d'importation
	VPI/VPO Séquentiel	8 semaines (1 ^{er} VPI)	1–2 VPI 2 VPO	4–8 semaines	4–8 semaines	4–8 semaines		
	VPI	8 semaines	3	4–8 semaines	4–8 semaines			Rappel VPI nécessaire pour calendrier tôt (i.e. 1 ^{re} dose < 8 semaines)
DTC	6 semaines (min)	3	4–8 semaines (min)	4–8 semaines (min)			1–6 ans	Programme reporté/ interrompu Vaccin combiné

Tableau 17.3 Programme élargi de vaccination selon les recommandations de l'OMS en 2015 [16] (suite)

Vaccin		Âge de la 1 ^{re} dose	Dose 1 ^{re} séries	Intervalle entre les doses			Dose de rappel	Observations
				1 ^{re} à 2 ^e	2 ^e à 3 ^e	3 ^e à 4 ^e		
<i>Haemophilus influenzae</i> type b	Option 1	6 semaines (min)	3	4 semaines (min) avec DTC2	4 semaines (min) avec DTC3			Dose unique si > 12 mois Non recommandé pour enfants > 5 ans
	Option 2	59 semaines (max)	2–3	8 semaines (min) si seulement 2 doses 4 semaines (min) si 3 doses	4 semaines (min) avec DTC3			
Pneumocoque (conjugué)	Option 1	6 semaines (min)	3	4 semaines (min)	4 semaines (min)			Choix du vaccin Initié avant 6 mois d'âge Co-administration Rappel pour nourrissons VIH+ et prématurés
	Option 2	6 semaines (min)	3	4 semaines (min)	4 semaines (min)		9–15 mois	
Rotavirus	Rotarix	6 semaines (min) avec DTC1	2	4 semaines (min) avec DTC2				Choix du vaccin Non recommandé si > 24 mois d'âge
	Rota Teq	6 semaines (min) avec DTC1	3	4 semaines (min) – 10 semaines avec DTC2	4 semaines (min) avec DTC3			
Rougeole		9 ou 12 mois (6 mois min)	2	4 semaines (min) (voir notes)				Vaccin combiné ; vaccination précoce du VIH ; grossesse
Rubéole		9 ou 12 mois avec vaccin renfermant le vaccin antirougeoleux	1					Atteindre et maintenir une couverture de 80 % Co-administration et vaccin combinés ; grossesse

17.2.4 Tolérance de la primo-vaccination chez l'ancien prématuré

Comme chez les nouveau-nés à terme, la vaccination chez les anciens prématurés est bien tolérée. Toutefois, des effets secondaires à type d'apnées/bradycardies/désaturations ont néanmoins été rapportés, chez 5–42 % des prématurés vaccinés [9,10] ; ce risque est majoré en cas de maladie pulmonaire chronique. L'imputabilité de la vaccination a été contestée dans une étude cas-témoins [17]. Il semble raisonnable de faire chaque fois que possible la première vaccination en néonatalogie sous surveillance de scope et de saturation pendant 48 heures, ainsi que la seconde si un malaise a été constaté lors de la première injection [18].

17.3 Vaccins et grossesse

Les vaccins au cours de la grossesse induisent une protection maternelle immédiate et post-néonatale et ils permettent un apport d'anticorps protecteurs au nouveau-né. Les vaccins vivants (rougeole/oreillons/rubéole et varicelle) restent contre-indiqués [19]. En revanche la grippe, en période épidémique, la coqueluche et le tétanos sont recommandés et l'hépatite A et B sont possibles chez les femmes potentiellement exposées. Un rattrapage post-partum des rappels vaccinaux est recommandé dans le but de protéger la mère et son nouveau-né, en particulier contre la coqueluche, la rougeole et la varicelle [19]. Cette stratégie du cocooning débute par la vérification du statut vaccinal et un éventuel rattrapage vaccinal en pré-conceptionnel.

17.4 Gammaglobulines

17.4.1 Gammaglobulines polyvalentes

Les gammaglobulines polyclonales (Tégéline® en France) ont été proposées à titre préventif ou curatif dans le traitement des formes sévères d'infections néonatales. Elles ne réduisent pas la mortalité de sepsis [20]. Elles sont efficaces, en revanche, dans la prévention des sujets contacts en cas d'épidémie de rougeole en maternité [21]. Leur usage chez le nouveau-né contre-indique les vaccinations par virus vivant atténué (ROR, varicelle) pendant plusieurs mois mais ceux-ci ne sont pas indiqués dans les neuf premiers mois de vie.

17.4.2 Gammaglobulines spécifiques

Certaines immunoglobulines (Ig) spécifiques ne sont pas disponibles en France, telles les Ig anti-CMV et les Ig anti-staphylococciques. Leur efficacité reste à ce jour incertaine.

17.4.2.1 Ig anti-varicelle (ZIG ou Varitec®)

Chez le nouveau-né, la posologie est de 1 mL/kg IM ; elles sont indiquées si l'éruption maternelle s'est développée dans les cinq jours précédant ou les deux jours suivant

l'accouchement. Elles ne sont disponibles, en France, qu'après demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

17.4.2.2 *Ig anti-hépatite B (Ivhebex[®], Immunoglobuline humaine de l'hépatite B LFB[®])*

La posologie est de 100 U soit 2 mL, associée à la première dose de vaccin dans la cuisse controlatérale chez les nouveau-nés de mère HBs(+).

17.4.2.3 *Ig anti-tétanos*

L'injection prophylactique, intramusculaire ou sous-cutanée, de 250 UI de gammaglobulines spécifiques (Gammatétanos[®]) est faite dans les situations à haut risque néonatal (plaie, contact avec la terre).

17.4.2.4 *Ig anti-VRS*

L'administration de gammaglobulines spécifiques (palivizumab ou Synagis[®]) est coûteuse et leur efficacité est partielle : elles réduisent de 55 % le risque de ré-hospitalisation chez les prématurés ayant reçu cette prophylaxie, soit une injection IM une fois par mois pendant la période épidémique (cinq mois). Malgré une remise en cause récente [22], elles restent largement utilisées [23]. Elles sont réservées à l'ancien prématuré de moins de 32 semaines pendant la première année et aux nourrissons de moins de deux ans et présentant une bronchodysplasie ou une cardiopathie congénitale.

Conclusion

Les vaccinations ne sont débutées qu'au début du troisième mois en raison du risque de tolérance en cas d'injection trop précoce. Cette règle échappe au BCG et au vaccin anti-hépatite B chez les nouveau-nés de mère HBs(+). Le calendrier vaccinal actuel ne recommande que trois injections de vaccins penta/hexavalents dans les 11 premiers mois mais une injection supplémentaire à quatre mois est nécessaire chez le prématuré d'âge gestationnel inférieur à 33 semaines. Le programme élargi de vaccinations recommandé par l'OMS dans les pays en voie de développement est proche de celui adopté en France mais la vaccination par le BCG y est maintenue. Les gammaglobulines spécifiques (hépatite B, varicelle, tétanos) ont des indications liées au contexte de la naissance.

Points forts

- Le calendrier vaccinal ne débute qu'au troisième mois de vie pour tenir compte du phénomène de tolérance.
- Le BCG, lorsqu'il est indiqué, peut être fait dès la naissance.
- Le schéma actuel comprend trois injections de vaccin penta- ou hexavalent (diphtérie/tétanos/poliomyélite/coqueluche acellulaire/*Haemophilus b* + /hépatite B) à deux, quatre et 11 mois.
- Une vaccination complémentaire est nécessaire chez le prématuré de terme inférieur à 33 semaines, à trois mois.

- Le programme élargi de vaccinations de l'OMS inclut les mêmes vaccins et y associe le BCG à la naissance.
- Les gammaglobulines spécifiques (anti-hépatite B, varicelle, tétanos) ont des indications liées au contexte de la naissance.

Références

- [1] van den Berg JP, Westerbeek EA, Berbers GA, et al. Transplacental transport of IgG antibodies specific for pertussis, diphtheria, tetanus, *Haemophilus influenzae* type b, and *Neisseria meningitidis* serogroup C is lower in preterm compared with term infants. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:801–5.
- [2] Leineweber B, Grote V, Schaad UB, et al. Transplacentally acquired immunoglobulin G antibodies against measles, mumps, rubella and varicella-zoster virus in preterm and full term newborns. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:361–3.
- [3] Pinquier D, Adde-Michela C, Ploin D, et al. Couverture vaccinale des grands prématurés à 6 mois et à 2 ans : étude pilote. *Arch Pediatr* 2009;16:1533–9.
- [4] Vermeulen F, Verscheure V, Damis E, et al. Cellular immune responses of preterm infants after vaccination with whole-cell or acellular pertussis vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:256–62.
- [5] Vermeulen F, Dirix V, Verscheure V, et al. Persistence at one year of age of antigen-induced cellular immune responses in preterm infants vaccinated against whooping cough: comparison of three different vaccines and effect of a booster dose. *Vaccine* 2013;31:1981–6.
- [6] Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. *Bull Epidemiol Hebd* 2013;14–15:129–58.
- [7] Gaudelus J, Pinquier D, Romain O, et al. Le nouveau calendrier vaccinal est-il adapté à l'ancien prématuré ? *Arch Pediatr* 2014;21:1062–70.
- [8] D'Angio CT, Maniscalco WM, Pichichero ME. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, *Haemophilus influenzae*, and polio immunizations. *Pediatrics* 1995;96(1 Pt 1):18–22.
- [9] Heath PT, Booy R, McVernon J, et al. Hib vaccination in infants born prematurely. *Arch Dis Child* 2003;88:206–10.
- [10] Pfister RE, Aeschbach V, Niksic-Stuber V, et al. Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardio-respiratory events. *J Pediatr* 2004;145:58–66.
- [11] Vazquez L, Garcia F, Ruttimann R, et al. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in lowbirth-weight premature infants. *Acta Paediatr* 2008;97:1243–9.
- [12] Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and *Haemophilus influenzae* type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics* 2005;116:1292–8.
- [13] Negrete-Esqueda L, Vargas-Origel A. Response to *Bacillus Calmette-Guerin* vaccine in full-term and preterm infants. *Am J Perinatol* 2007;24:183–9.
- [14] Thayyil-Sudhan S, Kumar A, Singh M, et al. Safety and effectiveness of BCG vaccination in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F64–6.
- [15] Dommergues MA, Gaudelus J, Weil-Olivier C, et al. La vaccination rotavirus en 2012. Position du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique et de l'Association française de pédiatrie ambulatoire. *Arch Pediatr* 2012;19(Suppl. 3):S150–7.

- [16] OMS. Programme élargi de vaccination. http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/fr/.
- [17] Carbone T, McEntire B, Kissin D, et al. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study. *Pediatrics* 2008;121:e1085–90.
- [18] Gaudelus J, Lefèvre-Akrich S, Roumegoux C, et al. Vaccination du prématuré. *Arch Pediatr* 2007;14:824–30.
- [19] Anselem O, Parat S, Théau A, et al. Vaccinations et grossesse. *Presse Med* 2014;43(6 Pt 1):715–21.
- [20] Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD001090.
- [21] Charlier C, Hourrier S, Leruez-Ville M, et al. Polyvalent immunoglobulins in neonates after perinatal exposure to measles: benefits and long-term tolerance of immunoglobulins. *J Infect* 2015; 71:131–4.
- [22] Embleton ND, Harkensee C, McKean MC. Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F286–9.
- [23] Guillois B. Indications et modalités de prescription du Synagis®. *Arch Pediatr* 2007;14(Suppl. 1):S16–23.

Posologies des anti-infectieux (antibiotiques, antifongiques, antiviraux)

18

Dosage schedules for antimicrobial agents

Yannick Aujard

Pôle de périnatalogie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France
mail : yannick.aujard@rdb.aphp.fr

Mise en garde

Les posologies des anti-infectieux proposées dans les [Tableaux 18.1 à 18.4](#) sont le reflet de l'expérience personnelle des auteurs et de la revue récente de la littérature. La répartition entre j0-j7 et j7-j28 prend en compte la maturation rénale quel que soit l'âge gestationnel. Le choix du terme de 32 semaines permet seul d'aborder, dans un tableau synthétique, les différences de maturation, surtout perceptibles dans la première semaine de vie ; il ne reflète qu'imparfaitement certaines particularités de l'extrême prématuré, en dessous de 28 semaines. Les posologies indiquées sont susceptibles de modifications en fonction des pathologies, en particulier en cas de méningite. Une meilleure connaissance des paramètres pharmacodynamique (PD) et pharmacocinétiques (PK) a modifié et souvent simplifié l'utilisation de certaines classes d'antibiotiques (cf. aminoside une fois par jour ; vancomycine en perfusion continue). Les posologies sont donc données à titre indicatif et ces tableaux ne dispensent pas de se référer aux documents officiels (dictionnaire Vidal en France) malgré les imprécisions fréquentes sur la période néonatale. Si les principales molécules anti-infectieuses ont une autorisation spécifique de mise sur le marché (AMM) à la suite d'études faites chez le nouveau-né, beaucoup n'en possèdent pas et certaines sont – par précaution et/ou risque de toxicité – contre-indiquées. Toutefois, des infections à germes rares, le développement des résistances – BMR, bactéries sécrétrices de carbapénémase, staphylocoques et entérocoques résistants à la vancomycine – ou l'indisponibilité de molécules habituelles impliquent le recours à des anti-infectieux moins utilisés et ne disposant pas d'AMM pour la période néonatale. Dans cette optique, nous avons pris le parti de proposer des posologies pour ces molécules en se référant aux données de la littérature. Ainsi, le triméthoprime n'est pas autorisé avant six semaines et le thiamphénicol est contre-indiqué alors qu'il peut seul permettre la guérison de certaines infections graves, (cf. méningites à *Ureaplasma*). Dans ces cas, le recours à ces molécules ne peut se faire qu'après une évaluation du rapport bénéfice/risque et sous la responsabilité du prescripteur.

Warning

Dose regimens indicated in [Tables 18.1–18.4](#) reflect authors' experience and recent literature data. The repartition between day 1 to day 4 and day 8 to day 28 of life is essentially due to renal function maturation. Depending on gestational age and birth-weight, posologies are different but this choice does not take into account tiny premature neonates less than 28 weeks of age. The dosages can vary accordingly with localizations, particularly meningitis. A better knowledge of pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters in neonatal period has led to recent changes in some therapeutic regimens such as the administration of aminoglycoside once daily and continuous infusion of vancomycin. Many anti-infectious drugs used in newborn do not benefit of an official marketing authorization but, in some cases of multiresistant and/or rare pathogens, uncommon drug must be used. So, most of anti-infectious agents with their dosages are indicated in the tables. In these cases, physician has to confirm clinical use by referring to official document (Vidal dictionary in France). As for other clinical conditions, the choice of an anti-infectious drug – or combination – depends on the benefit/risk ratio assessment.

18.1 Généralités sur l'antibiothérapie

L'utilisation rationnelle des antibiotiques chez le nouveau-né repose sur la connaissance de leurs mécanismes d'actions, de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, qui dépendent de la maturité rénale et hépatique, de l'épidémiologie bactérienne et de l'évolution des résistances (Chapitre 14). La plupart des antibiotiques sont actifs sur des bactéries en phase de multiplication. Ils agissent soit sur la synthèse de la paroi bactérienne, soit sur des protéines du métabolisme bactérien. L'activité antibactérienne est évaluée au laboratoire par la concentration minimale inhibitrice (CMI) et la concentration minimale bactéricide (CMB). L'antibiogramme détermine, en fonction de la CMI, si la souche est sensible (S), résistante (R) ou intermédiaire (I). Il existe deux types de résistance : soit naturelle (*Listeria* et C3G), soit acquise. L'évolution des résistances bactériennes dépend de la pression de sélection exercée par les différents antibiotiques, la capacité à héberger des gènes de résistance provenant d'autres espèces, la possibilité de transmission interhumaine de souches résistantes. Elles sont soit chromosomiques, naturelles ou acquises, soit extra-chromosomiques (plasmidiques), pouvant alors porter plusieurs résistances différentes.

18.1.1 Pharmacodynamie (PD) des antibiotiques

Elle correspond à l'étude de l'effet des antibiotiques sur les bactéries. Un antibiotique bactériostatique inhibe la croissance des bactéries. Un antibiotique bactéricide tue les bactéries ; la CMB est alors proche de la CMI. L'activité antibactérienne pour les antibiotiques temps-dépendants est fonction de la durée d'exposition des bactéries à l'antibiotique (cf. β -lactamines, glycopeptides). Les aminosides et les fluoroquinolones ont, en revanche, une activité concentration-dépendante sur les bacilles Gram négatif. L'effet post-antibiotique est inconstant et dépend de la bactérie, de l'antibiotique, de la durée d'exposition et de la concentration. Le risque de sélection de mutants résistants est surtout observé lorsque les concentrations sont au-dessous de la CMI du germe traité.

18.1.2 Pharmacocinétique (PK)

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont modifiées en période néonatale. L'absorption est souvent irrégulière, dépendant de la maturation des fonctions motrices et enzymatiques digestives. La résorption transcutanée est, en revanche, souvent augmentée mais peu ou pas utilisée en néonatalogie. La diffusion dans l'organisme est caractérisée par le volume de distribution qui est souvent augmenté chez le nouveau-né par rapport à l'enfant et à l'adulte. Cette distribution est hétérogène selon les organes : réduite dans le SNC pour les β -lactamines, elle est au contraire importante (près de 80 fois les taux sériques) dans le parenchyme rénal pour les aminosides. Les macrolides, la rifampicine et les fluoroquinolones ont une concentration 20 fois plus importante dans le cytoplasme des leucocytes que dans le sérum.

La demi-vie des antibiotiques, qui dépend de la maturité des fonctions métaboliques (foie) et des fonctions d'excrétion (foie et reins ++), est plus longue chez le nouveau-né que chez l'enfant. Cela implique d'espacer les intervalles d'administration, en particulier pendant la première semaine de vie. Les aminosides, dont l'action est temps-dépendante, sont administrés en une dose unique journalière.

La prise en compte de ces paramètres PK/PD – qui évoluent avec l'âge postnatal à une vitesse qui est fonction de l'âge gestationnel – permet d'optimiser l'utilisation des antibiotiques. Pour les antibiotiques concentration-dépendants, le rapport concentration maximum (C_{max}) (ou pic) sur la CMI – ou quotient inhibiteur, plus facilement réalisable que l'aire sous la courbe – est bien corrélé avec l'activité. Pour les antibiotiques temps-dépendants, le temps pendant lequel la concentration est au-dessus de la CMI est corrélé avec l'efficacité.

18.1.3 Association d'antibiotiques

Au plan théorique, l'association de deux antibiotiques a pour buts d'éviter l'émergence de bactéries résistantes, d'obtenir une vitesse de bactéricidie accrue et d'élargir le spectre antibactérien. L'association d'une β -lactamine et d'un aminoside est la plus utilisée, habituellement à la phase initiale du traitement, les trois premiers jours le plus souvent. Elle doit être plus prolongée pour certains germes, en particulier *Listeria monocytogenes*. Une triple association doit rester exceptionnelle : dans les formes graves d'infection précoce, la combinaison de deux β -lactamines a pour but d'élargir le spectre antibactérien et permet de compenser l'absence de sensibilité croisée entre *E. coli*, *Listeria* et entérocoques. Dans les infections nosocomiales et avant l'identification du genre, l'utilisation d'un glycopeptide est systématique, le SCoN étant le germe le plus fréquent ; toutefois, le mauvais pronostic des infections à germes Gram négatif conduit à y associer une céphalosporine 3, voire un antifongique. Dans tous les cas, le résultat des cultures permet de réduire après 24 à 48 heures à une bi- voire à une monothérapie.

Les posologies des principaux antibiotiques sont indiquées dans les [Tableaux 18.1 et 18.2](#) pour ceux uniquement utilisés par voie orale.

Tableau 18.1 Posologies des antibiotiques par voie parentérale (mg/kg ou UI/kg)

	PN < 1500 g ; AG < 32 SA	PN < 1500 g ; AG < 32 SA	PN > 1500 g ; AG > 32 SA	PN > 1500 g ; AG > 32 SA
Âge post-natal	j0-j7	j8-j28	j0-j7	j7-j28
Acide fusidique	?	?	?	12,5-25/12 h IV
Amoxicilline ampicilline	25-50/12 h IV (IM)	25-50/8 h IV (IM)	25-50/12 h IV (IM)	25-50/8 h IV (IM)
Amoxicilline/ac. clavulanique	25-35/12 h IV (IM)	25-35/8 h IV (IM)	25-35/12 h IV (IM)	25-35/8 h IV (IM)
Azthréonam	30/12 h IV (IM)	30/8 h IV (IM)	30/12 h IV (IM)	30/6-8 h IV (IM)
Céfépime	30 mg/12 h IV (IM)	30 mg/12 h IV (IM)	30 mg/12 h IV (IM)	30 mg/12 h IV (IM)
Céfotaxime	25-50/12 h IV (IM)	25-50/8 h IV (IM)	25-50/12 h IV (IM)	25-50/8 h IV (IM)
Ceftazidime	25-50/12 h IV (IM)	25-50/8 h IV (IM)	25-50/12 h IV (IM)	25-50/8 h IV (IM)
Cetrixone ^a	80/24 h IV (IM)	80/24 h IV (IM)	80/24 h IV (IM)	80/24 h IV (IM)
Céfuroxime	50/12 h IV (IM)	50/8-12 h IV (IM)	50/12 h IV (IM)	50/8 h IV (IM)
Ciprofloxacine	10/12 h IV (PO)	10/8 h IV (PO)	10/12 h IV (PO)	10/8 h IV (PO)
Clindamicine	5 mg/12 h IV (IM, PO)	5 mg/18 IV (IM, PO)	5 mg/8 h IV (IM, PO)	5 mg/6 h IV (IM, PO)
Colistine ^b	?	?	33 000 UI/12 h IV (IM)	33 000 UI/8 h IV (IM)
Fosfomycine	50/12 h IV	50-100/8 h IV	50-100/8 h IV	50-100/6-8 h IV
Imipénème/cilastatine	20-25/12 h IV	20-25/8 h IV	20-25/12 h IV	20-25/8 h IV
Linézolide	10 mg/12 h IV	10 mg/8 h IV	10-mg/8 h IV	10 mg/8 h IV
Méropénème	20-25/12 h IV	20-25/8 h IV	20-25/12 h IV	20-25/8 h IV
Métronidazole	7,5/24 h	7,5/8 h	7,5/8 h	7,5/6 h
Oxacilline	25/12 h IV (IM)	25/12 h IV (IM)	25/12 h IV (IM)	25/12 h IV (IM)
Pénicilline G	25 000-50 000 UI/12 h IV (IM)	25 000-50 000 UI/8 h IV (IM)	25 000-50 000 UI/12 h IV (IM)	25 000-25 000 UI/8 h IV (IM)
Pipéracilline-tazobactam	44-100/12 h IV	44-100/8 h IV	44-100/12 h IV	44-100/8 h IV
Rifampicine	10/24 h IV	10-20/24 h IV	10-20/24 h IV	10-15/12 h IV
Teicoplanine	DC : 15-20 IV (IM) DE : 8-10 IV (IM)	DC : 15-20 IV (IM) DE : 8-10 IV (IM)	DC : 15-20 IV (IM) DE : 8-10 IV (IM)	DC : 15-20 IV (IM) DE : 8-10 IV (IM)
Ticarcilline	75/12 h IV	75/8 h IV	75/12 h IV	75/8 h IV
Ticarcilline/ac. clavulanique	75/12 h IV	75/8 h IV	75/12 h IV	75/8 h IV

Tableau 18.1 Posologies des antibiotiques par voie parentérale (mg/kg ou UI/kg) (suite)

	PN < 1500 g ; AG < 32 SA	PN < 1500 g ; AG < 32 SA	PN > 1500 g ; AG > 32 SA	PN > 1500 g ; AG > 32 SA
Âge post-natal	j0–j7	j8–j28	j0–j7	j7–j28
Thiamphénicol (CI) ^c	–	–	25/12 h IV	25/12 h IV
Tigécycline	?	?	?	0,5–1/12–24 h IV [?]
Triméthoprimé/ Sulfaméthoxazole ^d	1–1,6/5–8/12 h (?) IV	1–1,6/5–8/12 h IV	1–1,6/5–8/12 h IV	1–1,6/5–8/12 h IV
Vancomycine ^e	DC : 10 IV DE : 20–25 IV 24 h	DC : 10 IV DE : 25–30 IV 24 h	DC : 10 IV DE : 25–30 IV 24 h	DC : 10 IV DE : 30–35 IV 24 h
Aminosides^f				
Amikacine ^g	APC < 28 SA : 15/36 h IV APC > 28 SA : 15/24 h IV	15/24 h IV(IM)	15/24 h IV(IM)	15–22,5/24 h IV(IM)
Gentamicine ^h	4–5/24 h IV (60 mn)(IM)	4–5/24 h IV (60 mn)(IM)	6–7,5/24 h IV(IM)	6–7,5/24 h IV(IM)
Nétilmicine ^h	6/48 h IV(IM) ou 4,5/24 h IV(IM)	6/36 h IV(IM) ou 4,5/24 h IV(IM)	6/24 h IV(IM) ou 4,5/24 h IV(IM)	6/24 h IV(IM) ou 4,5/24 h IV(IM)
Tobramycine ⁱ	4–5/24 h IV (60 mn)(IM)	4–5/24 h IV (60 mn)(IM)	4–5/24 h IV (60 mn)(IM)	4–5/24 h IV (60 mn)(IM)
Antituberculeux^j				
Éthambutol	25/24 h PO	25/24 h PO	25/24 h PO	25/24 h PO
Isoniazide	10–20/24 h PO	10–20/24 h PO	10–20/24 h PO	10–20/24 h PO
Rifampicine	15–20/24 h PO	15–20/24 h PO	15–20/24 h PO	15–20/24 h PO

Les posologies en italique sont données à titre indicatif mais concernent des médicaments contre-indiqués chez le nouveau-né ou ayant fait l'objet d'études insuffisantes. AG : âge gestationnel ; CI : contrindication ; DC : dose de charge ; DE : dose d'entretien ; IM : voie intramusculaire ; IV : voie intraveineuse ; PN : poids de naissance ; PO : voie orale ; UI : unités internationales.

^a Ceftriaxone : contre-indiquée en période néonatale en cas d'ictère ou de risque d'ictère.

^b Absence de données chez le prématuré.

^c Thiamphénicol : contre-indiqué avant six mois mais recours dans certaines méningites (*Ureaplasma*) ou entérobactéries BMR.

^d Contre-indiqué chez le nouveau-né.

^e Vancomycine : en perfusion continue avec taux sérique entre 15 et 25 mg/L.

^f Les aminosides sont aujourd'hui administrés le plus souvent en dose unique journalière.

^g Amikacine : l'intervalle est augmenté avant 28 SA d'APC.

^h Gentamicine et nétilmicine : taux sériques mesurés 22 h après l'injection ; taux résiduel ≤ 2 mg/L.

ⁱ Tobramycine : pas de publication récente – posologies extrapolées de celles de la gentamicine.

^j cf. Chapitre 10 sur la durée de traitement de chaque molécule.

Tableau 18.2 Posologies des antibiotiques par voie orale (mg/kg)

	PN < 1500 g ; AG < 32 SA	PN < 1500 g ; AG < 32 SA	PN > 1500 g ; AG > 32 SA	PN > 1500 g ; AG > 32 SA
Âge post-natal	j0–j7	j8–j28	j0–j7	j7–j28
Amoxicilline	25–50/12 h	25–50/12 h	25–50/8 h	25–50/8 h
Amoxicilline-ac. clavulanique ^a	25/12 h	25/12 h	25/8 h	25/8 h
Azithromicine ^b	5–10/24 h	5–10/24 h	5–10/24 h	5–10/24 h
Céfixime ^c	?	?	8/24 h	8/24 h
Érythromicine ^d	25/12 h	25/12 h	25/12 h	25/12 h
Josamycine	25/12 h	25/12 h	25/12 h	25/12 h
Phénoxymé- thylpénicilline	25–35 000 UI/12 h	25–35 000 UI/8 h	25–35 000 UI/8 h	25–35 000 UI/8 h
Pristinamycine ^e	25/12 h	25/12 h	25/12 h	25/12 h

Les posologies en italique sont données à titre indicatif mais concernent des médicaments contre-indiqués chez le nouveau-né ou ayant fait l'objet d'études insuffisantes. AG : âge gestationnel ; PN : poids de naissance ; PO : voie orale ; UI : unités internationales.

^a Amoxicilline/acide clavulanique : dose maximale 80 mg/kg en raison de la toxicité digestive de l'ac. clavulanique.

^b Azithromicine : indication principale, maladie pulmonaire chronique.

^c Céfixime : données extrapolées du nourrisson.

^d Voie IV non utilisée en France (troubles du rythme).

^e Pristinamycine : comprimé de 500 mg qui oblige à les reconditionner pour un usage pédiatrique.

18.1.4 Voies d'administration

Les infections néonatales sont toutes des infections potentiellement sévères, voire graves. Dans ces conditions, la voie intraveineuse (IV) est la seule recommandable. Elle implique la mise en place d'un dispositif de type épicroânien ou, mieux, d'un mini-cathéter dont la durée de fonctionnement est souvent plus prolongée ; le risque d'infection locale impose de changer ces voies veineuses toutes les 72 heures. La voie intramusculaire (IM) n'est à utiliser qu'en cas d'échec ; si les piqûres des nerfs périphériques sont facilement évitables, leur caractère douloureux est incontournable. La voie orale peut être utilisée en relais mais ne peut pas être considérée comme une voie de première intention dans le traitement d'une infection.

18.2 Antifongiques et antiviraux

Les posologies des principaux antifongiques dont l'utilisation a été rapportée chez le nouveau-né sont indiquées dans le [Tableau 18.3](#). Les études sont extrêmement

Tableau 18.3 Posologies des antifongiques (mg ou U/kg)

	PN < 1500 g ; AG < 32 SA	PN < 1500 g ; AG < 32 SA	PN > 1500 g ; AG > 32 SA	PN > 1500 g ; AG > 32 SA
Âge post-natal	j0–j7	j8–j28	j0–j7	j7–j28
Amphotéricine B ^a IV	0,5–1/24 h IV	0,5–1/24 h IV	0,5–1/24 h IV	0,5–1/24 h IV
Amphotéricine B ^b oral	?	?	?	25 mg/12 h
Amphotéricine B liposomale	5/24 h IV	5/24 h IV	5/24 h IV	5/24 h IV
Caspofungine	DC : 1,5–2 IV DE : 1/24 h IV	DC : 1,5–2 IV DE : 1/24 h IV	DC : 1,5–2 IV DE : 1/24 h IV	DC : 1,5–2 IV DE : 1/24 h IV
Fluconazole ^c	6–12/24 h IV(PO) (DC : 25 IV)	6–12/24 h IV (PO) (DC : 25 IV)	6–12/24 h IV(PO) (DC : 25 IV)	6–12/24 h IV(PO) (DC : 25 IV)
Flucytosine ^d	?	?	37,5/6 h IV	37,5/2 h IV
Itraconazole	5–10/24 h	5–10/24 h	5–10/24 h	5–10/24 h
Micafungine	5–10/24 h IV	5–10/24 h IV	5–10/24 h IV	5–10/24 h IV
Miconazole	15/8 h gel oral	15/8 h gel oral	15/8 h gel oral	15/8 h gel oral
Nystatine ^e	100 000 U/6 h PO	100 000 U/6 h PO	100 000 U/6 h PO	100 000 U/6 h PO
Voriconazole	8–9/12 h IV	8–9/12 h IV	8–9/12 h IV	8–9/12 h IV

Les posologies en italique sont données à titre indicatif mais concernent des médicaments contre-indiqués chez le nouveau-né ou ayant fait l'objet d'études insuffisantes. DC : dose de charge ; DE : dose d'entretien ; IV : voie intraveineuse ; PO : voie orale ; UI : unités internationales.

^a Amphotéricine B : dose totale 25–30 mg/kg.

^b Forme orale non absorbable, posologie extrapolée du nourrisson.

^c Fluconazole : biodisponibilité > 90 % permettant de ne pas modifier les doses PO. Dose de charge discutée.

^d Flucytosine : uniquement en association avec l'amphotéricine B.

^e Nystatine : contient de l'alcool et du saccharose.

hétérogènes et, au-delà des spectres d'activité, leur facilité d'emploi, leur coût et leur toxicité sont à prendre en compte dans le choix des traitements. Certaines molécules non absorbables – forme orale de l'amphotéricine, miconazole gel et surtout nystatine – sont utilisées pour réduire la colonisation digestive.

Les posologies des antiviraux sont indiquées dans le [Tableau 18.4](#). La biodisponibilité de la suspension d'acyclovir n'étant que de 20 %, une augmentation par 4 à 5 des doses est nécessaire lors du passage de la voie IV à la voie orale. À l'inverse, grâce à une biodisponibilité de 50 %, la posologie du valganciclovir n'est que doublée par rapport à la formulation IV du ganciclovir.

Les posologies des antiparasitaires sont précisées dans les Chapitres 13 et 16.

Tableau 18.4 Posologies des principaux antiviraux utilisables chez le nouveau-né (mg/kg)

	PN < 1500 g ; AG < 32 SA	PN < 1500 g ; AG < 32 SA	PN > 1500 g ; AG > 32 SA	PN > 1500 g ; AG > 32 SA
Âge post-natal	j0-j7	j8-j28	j0-j7	j7-j28
Acyclovir	20/8-12 h IV 80/8-12 h PO	20/8 h IV 80/8 h PO	20/8 h IV 80/8 h PO	20/8 h IV 80/8 h PO
Ganciclovir	6-7,5/12 h IV	6-7,5/12 h IV	6-7,5/12 h IV	6-7,5/12 h IV
Lamivudine (3TC)	?	2/12 h PO	2/12 h PO	2/12 h PO
Névirapine		2/24 h PO	2/24 h PO	2/24 h PO
Valganciclovir	7,5-8/12 h PO	7,5-8/12 h PO	7,5-8/12 h PO	7,5-8/12 h PO
Zidovudine (AZT)	0,5/24 h PO ^a 0,3/24 h IV ^a	2-4/24 h PO 1,5/24 h IV	2-4/24 h PO 1,5/24 h IV	2-4/24 h PO 1,5/24 h IV

IV : voie intraveineuse ; PO : voie orale. La liste des antirétroviraux n'est pas exhaustive, cf. Chapitres 12 et 16.

^a AZT : posologies chez les prématurés de poids de naissance < 1000 g.

Bibliographie

Principaux ouvrages et mises au point consultés

- Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales. 24^e ed. ALINEA; 2014.
- Red Book. Report of the committee on infectious diseases. American Academy of Pediatrics. 29^e ed. 2012.
- Remington JS, Klein JO, Wilson CB, editors. Infectious diseases of the fetus and the newborn infant. 7^e éd. WB Saunders; 2011.
- Aujard Y. Infections néonatales bactériennes, mycosiques et parasitaires. EMC-Pédiatrie 2011; 4-002R90.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:503-35.
- Wade KC, Heather M, Monk HM. New antifungal and antiviral dosing. Clin Perinatol 2015;42:177-94.
- Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. Clin Pharmacokinet 2009;48:71-88.
- Jones CA, Walker KS, Badawi N. Antiviral agents for treatment of herpes simplex virus infection in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2009;3:CD004206.
- Kadambari S, Williams EJ, Luck S, et al. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. Early Hum Dev 2011;87:723-8.